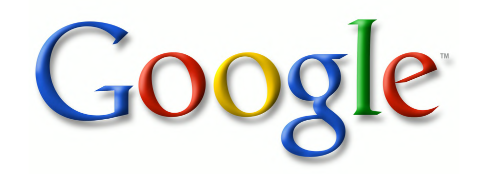
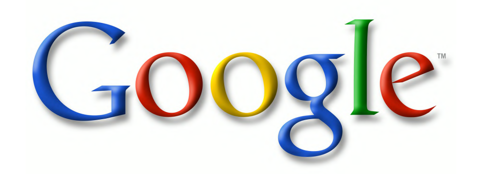
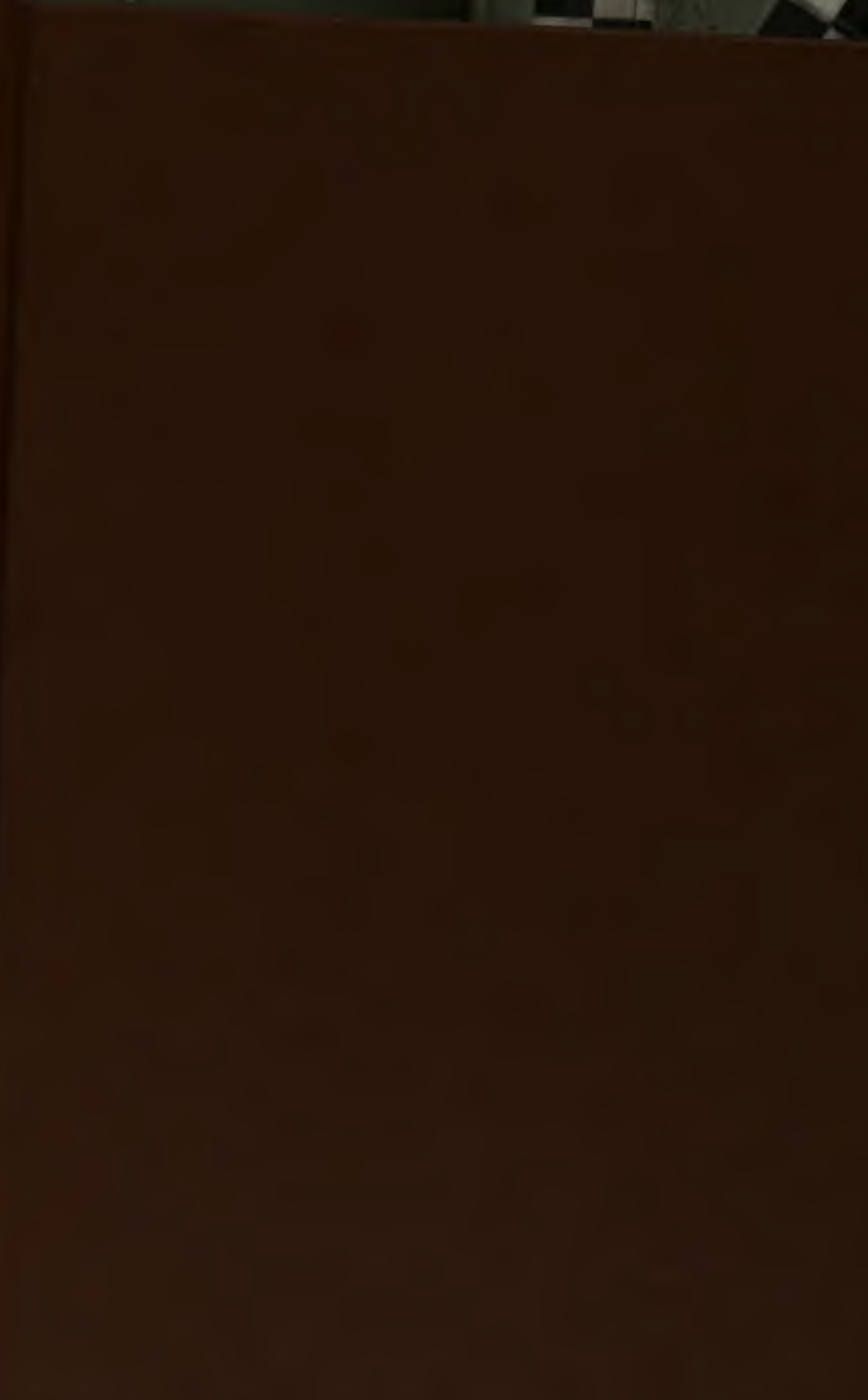
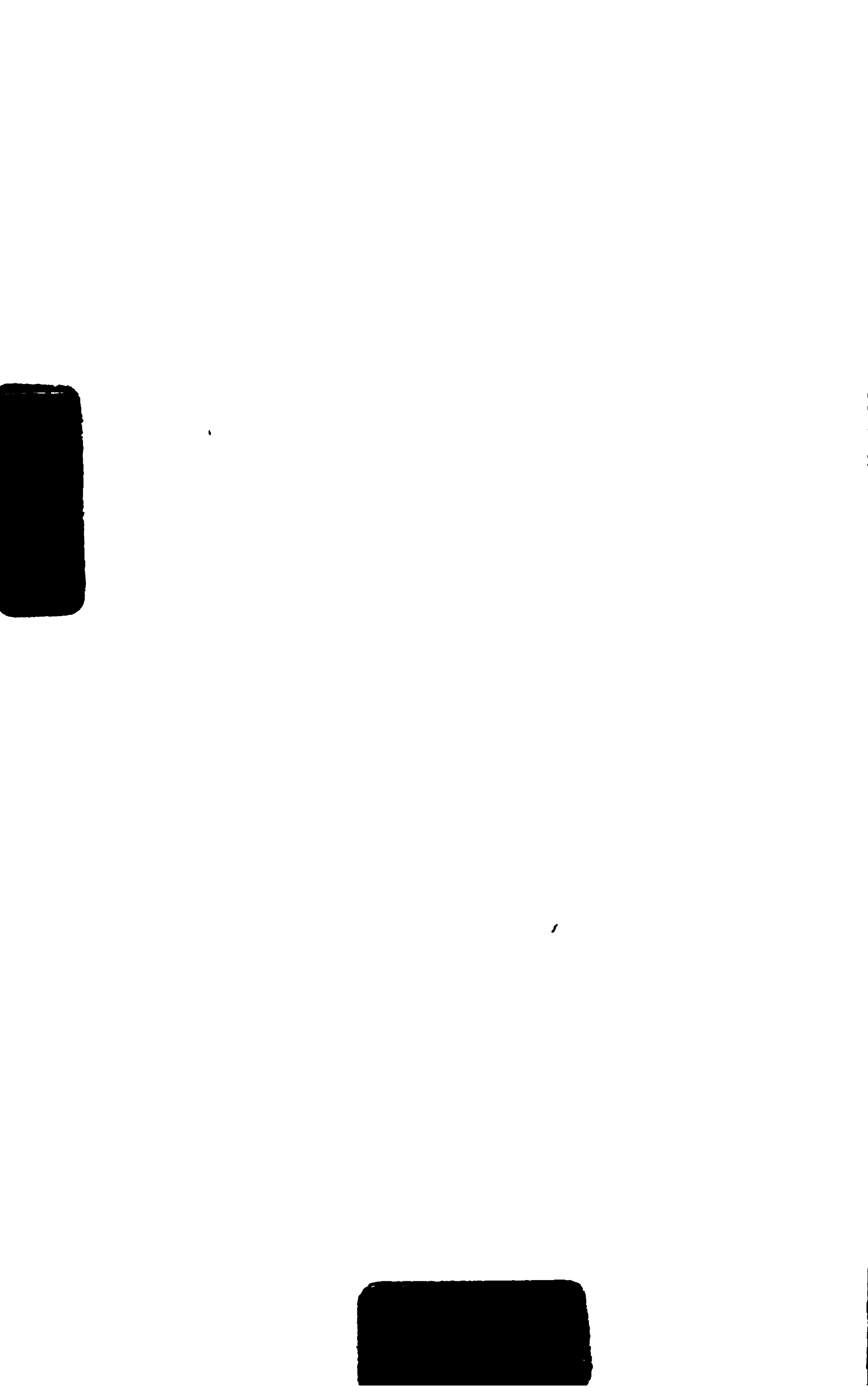
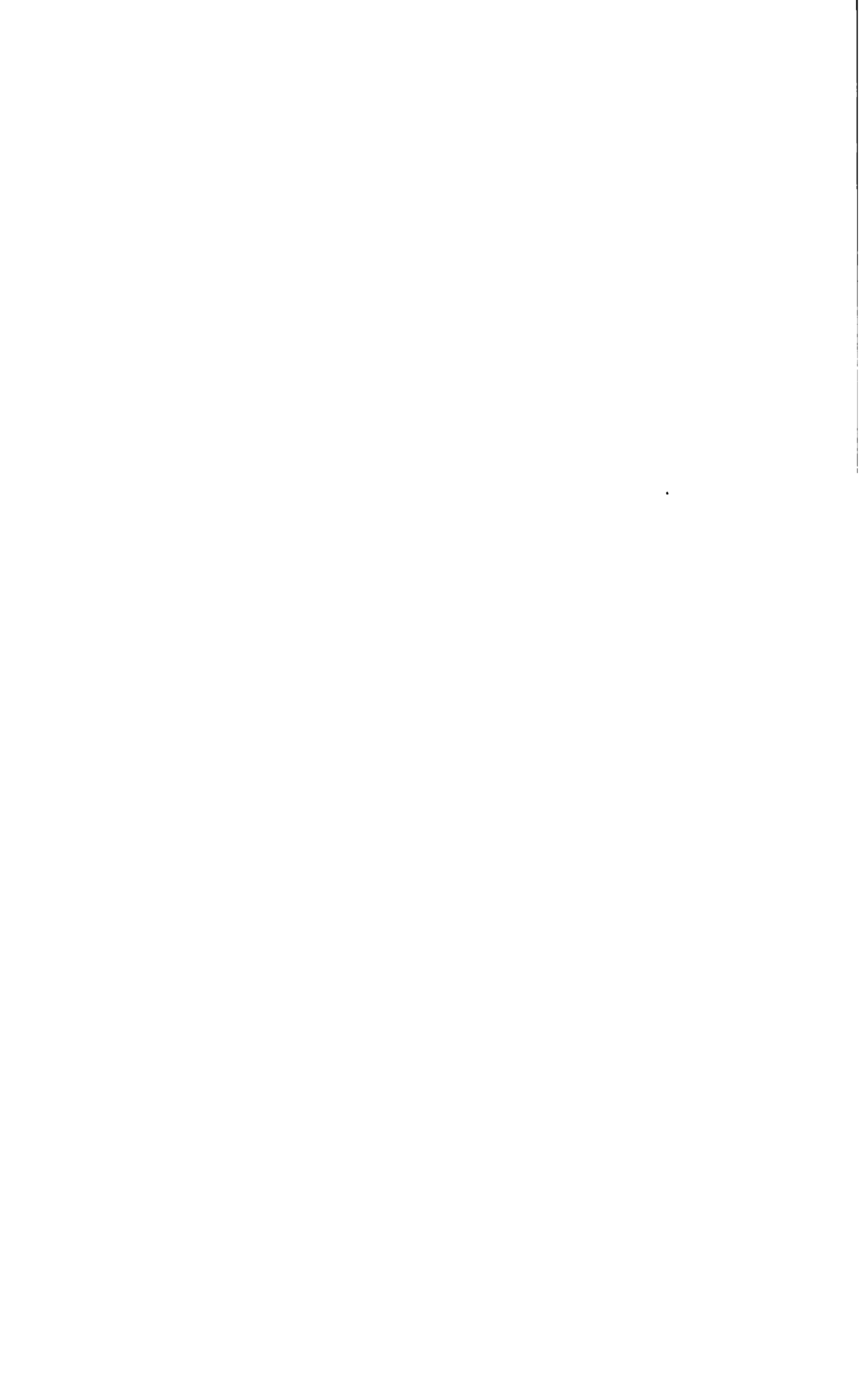

Google













From G. H. Whipple

15

ERGEBNISSE

DER

ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

UND

PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

DES

MENSCHEN UND DER TIERE.

UNTER MITWIRKUNG VON FACHGENOSSEN

HERAUSGEGEBEN VON

O. LUBARSCH
A. O. PROFESSOR DER PATHOL. ANATOMIE
AN DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

UND

R. OSTERTAG
PROFESSOR AN DER TIERÄRZTLICHEN
HOCHSCHULE IN BERLIN.

ZWEITE ABTEILUNG.

MIT TEXTABBILDUNGEN.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1895.

G. H. Whipple
J. H. Hosp.
Sept '09

ERGEBNISSE

DER

ALLGEMEINEN PATHOLOGISCHEN

MORPHOLOGIE UND PHYSIOLOGIE

DES

MENSCHEN UND DER TIERE.

BEARBEITET VON

E. ALBRECHT, MÜNCHEN; L. ASCHOFF, GÖTTINGEN; K. BENDA, BERLIN; C. J. EBERTH HALLE; G. HONIGMANN, WIESBADEN; FR. KRAUS, GRAZ; O. LUBARSCH, ROSTOCK; E. MARCKWALD, HALLE; F. MARTIUS, ROSTOCK; R. OSTERTAG, BERLIN; R. PALTAUF, WIEN; S. SAMUEL, KÖNIGSBERG; C. SCHIMMELBUSCH, BERLIN; H. SCHMAUS, MÜNCHEN; M. B. SCHMIDT, STRASSBURG; A. THIERFELDER, ROSTOCK.

HERAUSGEGEBEN VON

O. LUBARSCH UND **R. OSTERTAG**
ROSTOCK. BERLIN.

MIT TEXTABBILDUNGEN.

Correct year from ...

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
~~1895.~~ 1896

Druck der kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Vorwort.

Das Unternehmen, welches hiermit zum erstenmale an die Öffentlichkeit tritt, ist in seiner vorliegenden Form mit hervorgerufen durch die von Fr. Merkel und R. Bonnet begründeten „Ergebnisse der Anatomie und Entwickelungsgeschichte“. Aber diese Anlehnung, welche sachlich begründet ist in der Trefflichkeit und Zweckmässigkeit der von Merkel und Bonnet gewählten Form der Jahresberichte, ist nicht die innere Ursache unseres Unternehmens. Schon lange hatten wir es als ein Bedürfnis empfunden, einerseits das, was auf dem Gebiete unserer Wissenschaften geleistet und in vielen einzelnen Zeit- und Wochenschriften niedergelegt ist, übersichtlich und kritisch gesichtet zusammenzufassen, anderseits eine innigere Verknüpfung zwischen der menschlichen und tierischen Pathologie anzubahnen. Das Bedürfnis schien uns in jeder Beziehung vorzuliegen. Überall wird in der medizinischen Wissenschaft über Spezialisierung und Zersplitterung lebhafte Klage geführt; aber nirgends erscheint die Klage so berechtigt, nirgends sind die Folgen so fühlbar, wie in der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Denn gerade hier fehlt jede auch nur äusserliche Centralisierung. Was in der Anatomie und Physiologie wenigstens einigermassen durch Spezial-Jahresberichte, was in diesen Zweigen der Wissenschaft und den praktischen Fächern der Medizin durch Spezialkongresse an Centralisierung und Zusammenfassung des Arbeitsstoffes gewonnen werden konnte, war bezüglich der allgemeinen Pathologie, wo dergleichen Einrichtungen fehlen, nicht zu erreichen. Und das muss um so störender empfunden werden, als das Gebiet gerade dieses Wissenzweiges ein ungemein ausgedehntes, überall mit den theoretischen und praktischen Fächern, sowie den Hilfswissenschaften der Medizin in Berührung tretendes ist; bildet die allgemeine Pathologie doch geradezu die Theorie der gesamten Lehre von den krankhaften Lebenserscheinungen. — Hierdurch ist es auch begründet, dass nicht nur eine äusserliche, sondern auch inner-

liche Centralisation fehlt. Überall, wo sich eine medizinische Arbeit über das Niveau blosser Kasuistik erhebt und nicht rein therapeutischen Zwecken zustrebt, tritt sie in Beziehungen zur allgemeinen Pathologie, und hierin ist es innerlich begründet, dass eine nicht geringe Reihe wichtiger allgemein pathologischer Arbeiten auch in den verschiedensten, in erster Linie der praktischen Medizin gewidmeten Fachschriften zerstreut ist. Nicht nur die offiziellen Vertreter der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie arbeiten an dem Lehrgebäude der Wissenschaft, sondern von allen Seiten werden überreichlich Bausteine herangetragen, ja einzelne Teile drohen immermehr ganz in die Hände der Spezialisten zu fallen. So sehr es anerkannt werden muss, dass die Wissenschaft selbst dadurch erheblich gefördert werden kann — wir verweisen nur auf die Gehirnpathologie, welche in der neuesten Zeit fast ausschliesslich von Psychiatern und Neurologen gefördert worden ist — so sehr wird es doch gerade hierdurch erschwert, den Gesamtüberblick über das grosse, stets wachsende Wissenschaftsgebiet zu behalten. Hierzu kommt, dass die Ausbildung der wissenschaftlichen Methodik eine Höhe erreicht hat, welche erstlich die Mitarbeiterschaft auf unserem Gebiete wesentlich erleichtert und somit eine viel grössere Anzahl von Arbeitskräften heranzieht, zweitens aber auch zur Detailforschung geradezu verführt. Zu den bisherigen Hilfsmitteln der Pathologie, der mikroskopischen, experimentellen und chemischen Untersuchungsmethode, deren allgemeine Benutzung wesentlich den Bemühungen Rudolf Virchows zu verdanken ist, ist in der neueren Zeit die bakteriologische Forschung getreten, welche zur Voraussetzung eingehende Kenntnis der Pflanzenphysiologie verlangt, und schon sehen wir uns gezwungen, in dem Streben, neue Krankheitserreger zu finden, uns in eines der schwierigsten Kapitel der Zoologie zu vertiefen, wenn nicht schlimmer Dilettantismus die Oberhand gewinnen soll. Die alten Methoden haben zugleich unsere Einzelkenntnisse derartig erweitert und vertieft, dass Spezialforschung und Speziallitteratur ein kaum noch zu übersehendes Gebiet darstellen. Schon beginnt auch in der Pathologie eine eifrige Erforschung der Bestandteile der Zelle und des Kerns, welche zunächst nur unsere Einzelkenntnisse zu vermehren geeignet ist, und die experimentelle, chemische und bakteriologische Forschung hat bereits ungeheuerliche Dimensionen angenommen. Besonders ist auf letzterem Gebiete die Kasuistik zu einer Höhe angeschwollen, dass es wohl kaum noch möglich ist, in das Chaos „neuer" Bacillen, Kokken und Spirillen Klarheit zu bringen, während gerade die auf allgemeine Erkenntnis gerichteten Forschungen darniederliegen oder sich in etwas bedenklicher Richtung bewegen.

Bei diesem Stand der Dinge könnte es unnötig erscheinen, für unser Unternehmen noch eine weitere Begründung zu geben; um so mehr, als

es bis jetzt keine Fachzeitschriften giebt, in denen in ähnlicher Weise, wie es hier versucht werden soll, das Gesamtgebiet und die Gesamtergebnisse der pathologischen Forschung zusammengefasst werden. Denn wenn auch einzelne vorwiegend referierende Zeitschriften von Zeit zu Zeit zusammenfassende Referate veröffentlichen, so erstreckt sich das doch meistens nur auf Fragen, die gerade unmittelbar im Vordergrund des Interesses stehen. Aber man könnte wohl fragen, ob der Zeitpunkt ein geeigneter, und ob nicht gerade viele Fragen noch derartig in Fluss sind, dass von „Ergebnissen" kaum die Rede sein kann. Wenn dem selbst so wäre, so würde das die Zwecke unserer „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie" keineswegs beeinträchtigen. Denn durch die zusammenfassenden kritischen Essays über sämtliche Fragen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie wird auch eine Mitarbeiterschaft an der Lösung der Fragen geleistet, und somit würde selbst dort, wo die Ergebnisse bis jetzt geringfügig oder unklar sind, durch die kritische Darstellung des bisher Erreichten ein Fortschritt angebahnt werden. — Aber es will uns dünken, als ob der gegenwärtige Moment besonders geeignet ist; denn die Krisis, in welche die allgemein pathologische Forschung durch den Aufschwung der bakteriologischen Untersuchungen geriet, erscheint trotz des Einflusses der herrschenden bakteriologischen Schule überwunden. Der Traum unklarer Köpfe, dass sich die schwierigsten Fragen der Pathologie durch den Nachweis der Bakterien geradezu spielend lösen lassen würden, ist ausgeträumt und wenn selbst noch in neuester Zeit in unwissenschaftlicher Weise der Versuch gemacht worden ist, einen humoralpathologischen Trumpf gegen die Lehre von der Cellularpathologie auszuspielen, so haben gerade diese Arbeiten unfreiwilligerweise den überzeugendsten Beweis geführt, dass wir ohne die Zellenlehre nicht auskommen können. Und wenn auch den Herausgebern nichts ferner liegt, als die Mitarbeiter beeinflussen oder nach ihrer Stellung zur Cellularpathologie aussuchen zu wollen, so sind wir doch der festen Überzeugung, dass die sachlichen Ergebnisse unserer Wissenschaft die Wichtigkeit und Unentbehrlichkeit der cellularpathologischen Lehre von neuem in glänzendstem Lichte erscheinen lassen werden. Freilich glauben wir auch nicht, dass die Cellularpathologie ein für alle Zeiten unveränderliches Fundament darstellen wird, aber bis jetzt bilden die von den Begründern der Zellentheorie geschaffenen und später vervollkommneten Lehren die einzig sicheren Grundlagen jeder morphologischen und biologischen Wissenschaft. —

Was die Behandlung des gesamten Stoffes anbetrifft, so war es unser Bestreben, ein sachlich möglichst vollständiges Bild vom jetzigen Stande unserer Wissenschaft zu geben, und es musste deswegen vielfach auch auf frühere Jahrgänge zurückgegriffen werden. Sollte unser Zweck, im ersten

Jahrgang ein Werk zu schaffen, das in gewisser Beziehung ein *Handbuch der Pathologie* ersetzen kann, erreicht werden, so durfte nicht mehr wie unbedingt nötig der Ausdehnung der einzelnen Aufsätze Zwang angethan werden, und es ergab sich hieraus die Notwendigkeit, den ersten Jahrgang in einzelnen Abteilungen erscheinen zu lassen.

Es ist die Einteilung in der Weise vorgenommen worden, dass in der *ersten* Abteilung die allgemeine Ätiologie, in der *zweiten* die allgemeine pathologische Morphologie und Physiologie, und in der *dritten* die spezielle pathologische Anatomie und Physiologie behandelt wird; wo im einzelnen von den gebräuchlichen Einteilungen abgewichen ist, findet sich eine besondere Begründung im Text vor. Wir hegen aber keinen Zweifel, dass der Umfang des Werkes bereits im zweiten Jahrgang erheblich vermindert werden kann, so dass das Erscheinen in *einem* Bande ermöglicht wird; freilich werden einzelne Kapitel, deren Bearbeitung bereits für den ersten Jahrgang beabsichtigt war, erst im nächsten Jahre aufgenommen werden können. Denn unser Bestreben, schon im ersten Jahrgang in annähernder Vollständigkeit sämtliche Fragen unserer Wissenschaft zu behandeln, ist aus verschiedenen Gründen nicht ganz durchführbar gewesen. So müssen wir namentlich um Entschuldigung bitten, dass das Kapitel über die Biologie der pathogenen Spaltpilze ganz ausgefallen ist, da Herr Prof. Hueppe infolge schwerer Erkrankung an der Abfassung verhindert wurde, und dasjenige über die Biologie der nichtpathogenen Spaltpilze, welches Herr Privatdozent Dr. Behrens in Karlsruhe erst sehr spät mit grosser Bereitwilligkeit übernahm, in mancher Beziehung noch unvollständig bleiben musste. Das Fehlen einiger anderer Kapitel möge dadurch entschuldigt werden, dass einige der Herren Mitarbeiter noch in letzter Zeit — zum Teil durch Krankheit — verhindert wurden, ihre Berichte in diesem Jahre einzusenden und sie bis zum nächsten Jahrgang zurückstellten. —

Da die Form der kritischen Berichte es mit sich bringt, dass sachliche Angriffe gegen manche Autoren gerichtet werden, muss selbstverständlich den Angegriffenen die Möglichkeit der Erwiderung gegeben werden. Es scheint uns dies am besten in der Weise einzurichten zu sein, dass etwaige Erwiderungen in jedem folgenden Jahrgang bei dem betreffenden Kapitel zur Aufnahme gelangen.

Wir geben uns der Hoffnung hin, dass die innere Berechtigung unseres Unternehmens in weiteren Kreisen Anerkennung finden und uns noch mehr Mitarbeiter, wie bisher, zuführen wird. —

Otto Lubarsch. Robert Ostertag.

Inhalts-Verzeichnis.

B. Progressive Ernährungsstörungen.

IV. Allgemeine Pathologie des Stoffwechsels.

Druckfehlerverzeichnis zu Abteil. II.

Seite		Zeile		von	oben	lies		statt	
„	23	„	12	„	unten	„	bes.	„	bei
„	24	„	19	„	„	„	dünnerer	„	dünnere
„	31	„	15	„	„	„	Manchot	„	Manchot
„	42	„	23	v.	o.	„	in den	„	in der
„	91	„	11	„	„	„	sich	„	sie
„	178	„	6	„	„	„	Fällen	„	Zellen
„	226	„	3	„	„	„	Beltzow	„	Beltzen
„	259	„	2	v.	u.	„	Darduß's	„	Durduß's
„	263	„	8	„	„	„	Sherrington	„	Scherrington
„	267	„	20	„	„	„	„	„	„
„	268	„	5	„	„	„	Schleiffarth	„	Schleiffurth
„	280	„	4	v.	o.	„	Heidemann	„	Haydemann
„	296	„	10	v.	u.	„	vor	„	von
„	299	„	15	„	o.	„	an der	„	an die
„	302	„	18	„	u.	„	Urachuscyste	„	Urächuscyste
„	307	„	19	„	o.	„	wie bei den	„	wie den
„	318	„	6	„	„	„	Cirkulationsstörungen	„	Cirkulationssträngen
„	325	„	11	„	u.	„	cartilaginose	„	cartaliginöse
„	333	„	7	„	o.	„	Verlaufsrichtung	„	Ver aufsrichtung
„	344	„	19	„	„	„	ganzer	„	ganze
„	354	„	7	„	„	„	Gefässwand	„	Gewässwand
„	366	„	9	„	u.	„	eine Umbildung	„	ein Umbildung
„	369	„	8	„	o.	„	unterworfen	„	entworfen
„	371	„	3	„	u.	„	der Dura	„	des Dura
„	403	„	7	„	„	„	Touton	„	Israel
„	409	„	6	„	o.	„	hatten	„	hatte
„	419	„	8	„	u.	„	Coccidien	„	Coccidium
„	425	„	18	„	„	„	des Ulcus	„	der Ulcus
„	441	„	17	„	„	„	Drüsenschläuchen	„	Drüsenschläuche
„	451	„	14	„	o.	„	Epithelverirrung	„	Epithelverwirrung
„	453	„	3	„	u.	„	40.—65. Lebensjahr	„	40.—45. Lebensjahr
„	461	„	19	„	„	„	Narbenkrebsen	„	Narbenkrebse
„	478	„	27	„	„	„	Coccidium sarcolytum	„	Coccidium saccolytus
„	545	„	5	„	o.	„	Dareste's	„	Darest's

Die Nummerierung der Seiten 255—270 muss um 2 verschoben werden und 257—272 heissen.

ALLGEMEINE

PATHOLOGISCHE MORPHOLOGIE

UND

PHYSIOLOGIE.



I.

TECHNIK.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Die folgende Übersicht über die pathologisch-anatomische und histologische Technik kann und soll selbstverständlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen. Da sie, wie es dem Zweck der „Ergebnisse" entspricht, kritisch sein soll, so ist es notwendige Vorbedingung, dass der Referent die Methoden entweder selbst ausprobiert hat oder wenigstens durch eigene Anschauung der Präparate ein selbständiges Urteil über den Wert der Methoden erlangen konnte. Denn es ist nur ganz ausnahmsweise möglich an der Hand der technischen Angaben selbst ein Urteil über den Wert der Methode zu gewinnen. Zur Übersichtlichkeit des Ganzen erschien es dem Referenten zweckmässig, das Gebiet in zwei Teile zu teilen, deren erster die Sektions- und Konservierungstechnik, sowie die Entkalkungs-, Fixierungs- und Einbettungsmethoden umfasst, während der 2. Teil sich ausschliesslich mit der Färbetechnik beschäftigt.

Teil I.

Litteratur.

1. Prausnitz, Zur Sectionstechnik des Herzens. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu München, herausgegeben von Bollinger 1886.
2. Pick, Zur Technik der Rückenmarkssektion. Ctbl. f. allgem. Pathologie u. pathol. Anat. Bd. IV. S. 178.
3. Petrone, Beitrag zur Technik der Sektion des Herzens in situ. Verhandl. des XI. internationalen med. Kongresses in Rom. Sektion f. allgem. Pathol. Ctbl. f. pathol. Anat. Bd. V. S. 439.

4. Siemerling, Die zweckmässigste Art der Gehirnsektion. Jahressitzung des Vereins deutscher Irrenärzte zu Frankfurt a. M. 25. u. 26. Mai 1893. Bericht von A. Cramer im Ctbl. f. pathol. Anat. Bd. IV. S. 590 und Arch. für Psychiatrie. Bd. XXV. S. 530.
4a. H. Chiari, Pathologisch-anatom. Sektionstechnik. Berlin 1894.
5. Grawitz, Demonstration von pathologisch-anatomischen Präparaten, die mit Erhaltung ihrer Farbe konserviert sind. Tagebl. der 59. Versammlung deutscher Naturf. u. Aerzte. Berlin 1886. S. 378.
6. Thoma, Anatomische Sammlungspräparate mit Erhaltung der natürlichen Färbung. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. II. S. 401.
7. J. Blum, Formol als Konservierungsflüssigkeit. Zoolog. Anzeiger 1893.
8. F. Blum, Notiz über die Anwendung des Formaldehyds als Härtungs- und Konservierungsmittel. Anatom. Anzeiger Bd. IX.
9. Derselbe, Das Formaldehyd als Härtungsmittel. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie. Bd. X. S. 314.
10. Hermann, Notiz über die Anwendung des Formalins (Formaldehyds) als Härtungs- und Konservierungsmittel. Anatom. Anz. Bd. IX.
11. Born, Demonstration einer Anzahl in Formol gehärteter menschl. Gehirne. Schles. Gesellschaft f. vaterländ. Kultur 2. März 1894.
12. E. Krückmann, Eine Methode zur Herstellung bakteriologischer Museen und Konservierung von Bakterien. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. XV. S. 851.
13. Derselbe, Eine Methode zur Konservierung von Augen mit Erhaltung der Durchsichtigkeit der brechenden Medien. Klin. Monatshefte f. Augenheilkunde, Juni 1894.
13a. Reimar, Über das Formol als Fixierungsmittel. Fortschr. d. Med. Bd. XII. Nr. 20 u. 21.
14. K. Zenker, Chromkali-Sublimat-Eisessig als Fixierungsmittel. Münch. med. Wochenschrift 1894. Nr. 27.
15. Hermann, Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 34. Beiträge zur Histologie des Hodens.
16. Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.
17. J. Andeer, Das Resorcinderivat Phloroglucin. Ctbl. f. d. med. Wissensch. 1884. S. 193 und 579 u. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. II.
18. Haug, Die gebräuchlichsten Entkalkungsmethoden. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. VIII. 1891.
19. Derselbe, Über eine neue Modifikation der Phloroglucinentkalkungsmethode. Ctbl. f. pathol. Anat. Bd. II. S. 193.
20. Thoma, Eine neue Entkalkungsmethode. Zeitschr. für wissenschaftl. Mikroskopie Bd. VIII. Heft 2.
21. Partsch, Entkalkung von Knochen und Zahnpräparaten mit Trichloressigsäure. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 861.
22. Suchannek, Technische Notiz über die Verwendnng des Anilinöls in der Mikroskopie, sowie einige Bemerkungen zur Paraffinmethode. Ztschr. f. wiss. Mikroskopie Bd. VII.
23. Ciaglinski, Ein Beitrag zur mikroskop. Technik bei der Untersuchung des Rückenmarks und der peripheren Nerven. Ebenda Bd. VIII.
24. H. Field u. J. Martin, Mikrotechnische Mitteilungen. I. Ein neues Paraffin-Celloidin-Einbettungsverfahren. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. XI. 1894. S. 6.
25. Elschnig, Zur Technik der Celloidineinbettung. Ebenda Bd. X. S. 443.
26. Busse, Nachträgliche Notiz zur Celloidineinbettung. Ztschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. IX. S. 49.
27. Apathy, Methode zur Verfertigung längerer Schnittserien mit Celloidin. Mitteil. aus der zool. Station Neapel. Bd. VII. 1887. S. 742.
28. Derselbe, Nachträge zur Celloidintechnik. Zeitschr. f. Mikroskopie. Bd. V. S. 45.
29. Krysinski, Beitrag zur histolog. Technik. Virchows Archiv Bd. 108.
30. Kultschizky, Zur histolog. Technik. II. Celloidin-Paraffineinbettung. Zeitschr. für wissensch. Mikroskopie Bd. IV. S. 48.

31. Weigert, Über Schnittserien von Celloidinpräparaten des Centralnervensystems zum Zwecke der Markscheidenfärbung. Zeitschr. f. Mikroskopie Bd. II. S. 490.
32. P. Mayer, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie Bd. II.
33. M. Heidenhain, Über Kern und Protoplasma. Sonderabdruck aus der Festschrift zum 50jähr. Doktorjubiläum v. Köllikers. S. 114.
34. F. Reinke, Die japanische Methode zum Aufkleben von Paraffinschnitten. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie. Bd. XII. Heft 1.
35. Kametaro Tojama, On the spermatogenesis of the Silk-worm. Bulettin of the agriculture College; Imperial University, Tokyo. Vol. II. Nr. 3.

Im grossen und ganzen ist namentlich in Deutschland die Virchowsche Sektionstechnik in unveränderter Weise in Gebrauch. Nur in Bezug auf zwei Organe sind verschiedene Versuche gemacht worden, die Virchowsche Technik durch neue Methoden zu ersetzen, das sind Herz und Gehirn. Bei dem Herzen erwies sich namentlich die Prüfung der Durchgängigkeit der Mitral- und Trikuspidalklappen durch Einführung von Fingern störend, weil dadurch feine Auflagerungen von den Klappen abgestreift werden können und Köster[1]) hatte deswegen schon empfohlen, diese Prüfung zu unterlassen oder wenigstens erst vorzunehmen, nachdem man die Ostien vom Vorhof aus besichtigt hat. Prausnitz (1) hat eine Sektionsmethode angegeben, welche diese Gefahren völlig vermeiden soll. Zunächst entfernt er nach Eröffnung des Herzbeutels die Lungen, um zu vermeiden, dass der Inhalt der Herzhöhlen in die Pleurahöhlen hineingelangt; die Füllung der einzelnen Herzabschnitte wird durch Besichtigung des Umfanges und Befühlen festgestellt. Nach Herausnahme des Herzens werden zunächst rechts und links neben dem Septum und parallel zu diesem Schnitte von der Basis bis zur Herzspitze geführt, die natürlich nicht zu tief gehen dürfen, damit die Papillarmuskeln nicht verletzt werden. Hieran schliessen sich zwei Schnitte, die am äusseren Rande jedes Ventrikels an der Basis beginnen und sich an der Spitze mit dem ersten Schnitte vereinigen. Man kann somit die Vorderwand, die an der Basis noch befestigt ist, in die Höhe klappen und erhält dann einen vollkommenen Einblick in die Herzhöhlen. Nun wird die Schlussfähigkeit der Semilunarklappen geprüft und durch Verlängerung der ersten neben dem Septum gemachten Schnitte nach oben die Aorta und Pulmonalklappen eröffnet; hierauf schneidet man die Koronararterien mit einer geknöpften Schere auf; die Eröffnung der Vorhöfe geschieht mit einer Schere durch Verlängerung der Ventrikelrandschnitte. Eine zweite von Prausnitz vorgeschlagene Methode gestattet ausschliesslich die Schere anzuwenden. Man beginnt mit der Eröffnung des rechten Herzens, indem durch einen Schnitt von der Vena

[1]) Köster, Die embolische Endokarditis. Virchows Archiv Bd. 72.

cava superior bis in die inferior der Vorhof eröffnet wird; durch einen zweite besonderen Schnitt macht man sich das Herzohr sichtbar. Sodann führt man die geknöpfte Scherenbranche durch das venöse Ostium am äusseren Rande des rechten Ventrikels entlang bis an die Spitze desselben, prüft die Pulmonalklappen auf ihre Schlussfähigkeit und beendet durch einen am Septum entlang führenden bis in die Pulmonalis gehenden Schnitt die Eröffnung des rechten Ventrikels. Am linken Herzen werden die Schnitte in gleicher Weise vorgenommen, nur mehr bei dem am Septum entlang gehenden Schnitt besonders achtgegeben, dass man die Koronararterie nicht durchschneidet. Beide Methoden haben zwar gewisse Vorzüge, sind aber entschieden komplizierter als die Virchowsche Methode; namentlich die erste Methode wird von den Studierenden viel schwerer erlernt. Vor allem aber ist die Methode deswegen kein Bedürfnis, weil die geringen Nachteile der alten Methode bei Befolgung des Kösterschen Rates fortfallen. Die Methode von Petrone (3) nimmt besonders Rücksicht auf den Füllungszustand des Herzens. Um eine Entleerung der einzelnen Herzhöhlen zu vermeiden, präpariert er zunächst alle im Brustraum und dem Halse vorhandenen Organe ab, so dass das Herz seine Beziehungen zu den Nachbarorganen oder seine natürliche Stellung nicht ändert, unterbindet dann die Vena cava inferior innerhalb des Herzbeutels und eröffnet nun das Herz in situ. In Fällen, wo auf die Quantität des Herzinhalts etwas ankommt, mag die Methode zweckmässig sein.

Die Virchowsche Methode der Gehirnsektion, die zweifellos für die nachherige Demonstration des Organs ganz vorzügliches bietet, ist speziell von den Psychiatern und Neurologen deswegen verlassen worden, weil sie eine spätere Orientierung — besonders ein Studium des Faserverlaufs — erheblich erschwert. Bei der kritischen Beleuchtung der neueren Methoden der Gehirnsektion, welche Siemerling (4) gab, kam er zu dem Schluss und fand damit allgemeine Zustimmung, dass es unmöglich sei, eine für alle Fälle brauchbare Sektionsmethode aufzustellen. Er selbst empfiehlt, sich bei inneren Läsionen das Gehirn durch grosse Schnitte zu zerlegen; wird die Läsion in der hinteren Schädelgrube vermutet, so soll man das Grosshirn allein herausnehmen und erst dann das Tentorium cerebelli durchschneiden; in anderen Fällen erscheinen Frontalschnitte von der Basis aus zweckmässig, woran noch Horizontal- und Sagitalschnitte angefügt werden können. In der Diskussion empfahl Weigert eine Methode, die ein Mittelding zwischen der Virchowschen und Meynertschen bildet. Er eröffnet zunächst die Seitenventrikel und geht dann längs des Fornix ins Unterhorn, worauf die grossen Ganglien um- und ausgeschnitten werden, so dass man Hirnstamm und Mantel getrennt erhält; darauf werden die grossen Hemisphären von aussen her in ihrem Vorderteile bis zu den

Centralwindungen durch Frontalschnitte zerlegt. Von den Centralwindungen ab gelangen Horizontalschnitte, welche auch den Hinterhauptslappen zertrennen, zur Anwendung. Von Fürstner und Moeli wurden dagegen Frontalschnitte empfohlen, denn auch bei der Weigertschen Methode wäre die spätere Orientierung erschwert. Der Korreferent Edinger machte noch darauf aufmerksam, dass unter keinen Umständen die Pia abgezogen werden dürfe, weil dadurch eine mikroskopische Untersuchung der Gehirnrinde unmöglich gemacht würde. Chiari (4a) trennt zunächst Kleinhirn mit Pons und Medulla oblongata durch einen Schnitt, welcher die Gehirnschenkel an ihren vorderen Enden quer trifft, vom Gehirnmantel ab; worauf die beiden Hirnhemisphären durch einen streng medianen Schnitt von einander getrennt werden. Die weitere Sektion geschieht dann nach der Methode von Pitres, indem zur Centralfurche parallele Schnitte angelegt werden.

Man wird durchaus zustimmen müssen, dass eine Universalmethode für die Gehirnsektion nicht aufzustellen ist. Besonders schwierig erscheint es, die Forderungen des pathologisch-anatomischen Demonstrationskursus mit denen der feineren Gehirnanatomie zu vereinigen. Für die Zwecke des Demonstrationskursus, d. h. der grobanatomischen Klarlegung aller Verhältnisse bei Wahrung des Zusammenhanges aller Teile übertrifft zweifellos die Virchowsche Methode alle anderen; diejenige Methode, die noch am besten beiden Forderungen gerecht wird, scheint mir die Anlegung grosser Frontalschnitte durch das Gehirn von der Konvexität nach der Basis zu sein, wobei zwar der Zusammenhang der Teile nicht gewahrt ist, aber doch durch Aneinanderlegung der einzelnen Schnitte jederzeit wiederhergestellt werden kann. — Für die Klarlegung aller Verhältnisse scheint aber auch die Weigertsche Methode sehr gutes zu leisten. — Pick (2) empfand es als einen Misstand, dass bei der für gewöhnlich üblichen Methode der Gehirnherausnahme das oberste Halsmark schräg durchschnitten wird und somit keilförmige Schnittenden an der Oblongata und dem Rückenmarke zurückbleiben, die eine nachträgliche mikroskopische Untersuchung unmöglich machen. Zur Vermeidung dieser Übelstände empfiehlt er ein Messer mit rechtwinkelig gestellter kurzer Schneide (Myelotom). Nachdem man mit dem Hirnmesser beider Arteriae vertebr. durchschnitten hat, wird das Myelotom mit der Schneide nach abwärts an die Vorderfläche des Rückenmarkes gebracht und dieses durch einen leichten Ruck von vorn nach hinten durchtrennt. Man erhält auf diese Weise ganz vertikale Schnittflächen und kann so ohne die geringste Beeinträchtigung Serienschnittuntersuchungen vornehmen.

Unter den Konservierungsmitteln seien zunächst diejenigen erwähnt, die grob-anatomischen Zwecken dienen und das Bestreben haben,

die natürliche Farbe der Präparate zu erhalten. Es liegt auf der Hand, von wie ausserordentlicher Wichtigkeit derartige Methoden gerade für den pathologischen Anatomen sind, da selbst bei grossem Sektionsmaterial nicht stets frische Präparate zur Hand sind, wenn sie gerade im Kolleg gebraucht werden. Grawitz (5) hat zuerst Versuche nach dieser Richtung angestellt und folgende Konservierungsflüssigkeit empfohlen. 150 g Kalk, 40 g Zucker, 20 g Salpeter auf 1 Liter Wasser; Ansäuerung der Lake durch 3 % Borsäure; nach Einlegung der Organe wird die Lake mit Wasser verdünnt, bis die Präparate untersinken. Sie bleiben darin 4—8 Wochen, um alsdann nochmals in klare Lake von gleicher Konzentration gelegt zu werden. Es erhält sich Grösse, Gestalt und Konsistenz der Organe; alle Parenchymsorten, die meisten Pigmente und Konkremente bleiben unverändert; das Blutrot wird durch Umwandlung in Hämatin in Bräunlichrot übergeführt. Für mikroskopische Zwecke ist die Konservierung wenig geeignet, da die Kerne rasch zugrundegehen, aber auch für die Demonstrationszwecke habe ich durchaus nicht immer die gleich günstigen Resultate gehabt wie Grawitz, namentlich dann, wenn die Organe von nicht ganz frischen Leichen stammten; es scheint, dass die Fäulnisorganismen in der Lake nicht rasch genug zugrundegehen. Entschieden besseres leitet nach dieser Richtung die Methode von Thoma (6). Die Organe, die schon bei der Sektion möglichst sparsam mit Wasser behandelt sind, werden in eine Lösung gebracht, die folgende Zusammensetzung hat.

	Lösung A.	Lösung B.
Krystallisiertes schwefelsaures Natron	100 Gramm	60 Gramm
Kochsalz	100 „	100 „
Chlorkalium	100 „	30 „
Kalisalpeter	10 „	10 „
Wasser, soviel erforderlich zur Erzeugung von	1 l Flüssigkeit	1 l Flüssigkeit

Welche von beiden Lösungen vorzuziehen ist, kann nicht allgemein entschieden werden; in eine dieser Flüssigkeiten werden die Organe, die nicht zu gross sein dürfen, frei aufgehängt; nach 18—24 Stunden gelangen sie in reinen 96 % Spiritus, nachdem man eventuell anhängende Blutbestandteile mit einem feinen Pinsel abgestreift hat. Es ist gut den Spiritus häufiger zu wechseln. Man erhält auf diese Weise Präparate, die meistens monatelang völlig frischen Organen zum Verwechseln ähnlich sehen; später allerdings schlägt öfter die rote Hämoglobinfarbe in das Braunrot des Methämoglobins um. Doch hat Thoma noch nach 4 Jahren sehr gute Demonstrationspräparate erhalten, die, wenn auch nicht die natürliche Farbe, so doch die natürliche Organzeichnung bewahrt hatten. Die besten

Resultate scheint man an etwas festeren Organen zu erhalten (Amyloidmilz, chron. Stauungsinduration der Milz, grosse weisse Amyloidniere etc.). Bei Lungen, namentlich Pneumonieen habe ich keine sehr guten Resultate erhalten, wohl aber an Milzen und Nieren. Ein grosser Vorzug besteht auch in der guten Konservierung für mikroskopische Zwecke; besonders rote Blutkörperchen sind sehr gut erhalten, Allerdings werden Kernteilungsfiguren nicht erhalten, auch nicht, wenn man kleinere Stücke in den verdünnteren, als Lösung C und D von Thoma angegebenen Flüssigkeiten fixiert. Ebenso ist die Färbung auf Bakterien, wenigstens nach der Weigertschen Methode etwas erschwert. Eine sehr empfehlenswerte, weil äusserst einfache Methode ist die von Blum empfohlene Konservierung in Formol. Schon Blum sen. (7) hatte das Mittel sehr empfohlen, da es ausserordentlich rasch, ohne eine Schrumpfung hervorzubringen durch einen eigentümlichen chemischen Prozess die Gewebe härtet; er hatte es hauptsächlich an zoologischen und botanischen Objekten geprüft und hier bereits die Erfahrung gemacht, dass sowohl die Farben, wie die Durchsichtigkeit der Gewebe viel besser erhalten bleibt, als bei Anwendung anderer Konservierungsmethoden. Hermann (10) hat diese Erfahrungen zunächst unabhängig von Blum bestätigt und zugleich darauf hingewiesen, dass die Durchsichtigkeit des lebenden Gewebes erhalten bleibt; schon bei Anwendung 1% Lösungen bleiben die durchsichtigen Medien des Auges so vollständig erhalten, dass man noch fette Druckschrift dadurch lesen kann. Blum jun. (8, 9) hat im Gegensatz zu Hermann hervorgehoben, dass auch der Blutfarbstoff nicht wesentlich verändert wird; wenigstens tritt in Organen, die nach Konservierung in 10% Formollösung in Alkohol gebracht werden, der Blutfarbstoff wieder sehr deutlich hervor. Krückmann (12, 13) hat besonders die Fähigkeit des Formols, die Durchsichtigkeit der Gewebe zu erhalten an Augen studiert. Er empfiehlt folgende Methode: Die Augen werden zunächst 2—4 Tage im Exsiccator Formalindämpfen ausgesetzt, worauf sie nach Anlegung eines kleinen Hornhaut- und Skleralschnittes, in flüssige Gelatine kommen, welche ½—4 Stunden bei Körpertemperatur einwirken muss. Nach dem Erkalten werden die Präparate in Glycerin gelegt, dem einige Tropfen Formalin zugesetzt ist oder besser noch in eine 30—50% Chloralhydratlösung gebracht. Die Präparate sind in der That ausgezeichnet und lassen auch alle Einzelheiten bei pathologischen Prozessen gut erkennen. In wieweit sich die Formalinkonservierung auch für die Zwecke der pathologisch-anatomischen Sammlung eignet, muss erst noch die Zukunft lehren. Die von mir angestellten Versuche scheinen mir allerdings sehr ermutigend. Bringt man Präparate auf ca. 5—8 Tage in genügende Mengen Formalin (für die ganze Niere eines Erwachsenen genügt etwa ½ Liter) und überträgt sie darauf in 95%igen

Alkohol, so bleiben alle Einzelheiten vorzüglich erhalten, ja es tritt auch die Farbe des Blutes, wenn auch etwas abgeschwächt, wieder hervor. So erhält man besonders schöne Bilder von eiteriger Meningitis, Miliartuberkulose der Lungen und Nieren, Stauungsmagen etc. Aber bei dieser Anwendung macht man nach ca. 6—8 Wochen die betrübende Erfahrung, dass doch allmählich im Alkohol die Präparate schrumpfen und der Blutfarbstoff immer mehr abblasst. Mir scheint daher folgendes Verfahren besser zu sein, das ich aber noch nicht genügend lange ausprobiert habe. Man konserviert einfach die Präparate in der 10% Formalinlösung und bringt sie erst, je nach der Grösse, 6—24 Stunden vor der Demonstration in 95% Alkohol; nach der Demonstration werden sie sofort wieder in Formalin zurückgebracht. Man erreicht auf diese Weise, dass die in Formalin schmutziggrau aussehenden Organe, wieder in Alkohol annähernd ihren natürlichen Farbenton annehmen und man vermeidet die Schrumpfung und Auflösung des Blutfarbstoffes. Wie lange man freilich diese Prozeduren vornehmen kann, ohne die Präparate zu schädigen, bedarf noch weiterer Prüfung. Jedenfalls erreicht man bereits auf diese Weise in sehr einfacher Weise mehr, als mit den gewöhnlichen Fixierungsmethoden.

Mit der Erwähnung des Formalins sind wir bereits auf die Fixierungsmittel für mikroskopische Zwecke übergegangen. Das Formalin ist dazu von Blum, Hermann, Born (11), Krückmann, Weigert[1]) und Reimar (13a) empfohlen worden. Blum jun. benutzt dazu 10% Lösungen, welche in kürzester Zeit selbst grosse Gewebsstücke härten; dabei erhalten sich bereits makroskopisch die Gewebsstrukturen besser wie in Alkohol, ohne dass eine wesentliche Schrumpfung stattfindet. Als besonderer Vorzug wird hervorgehoben, die gute Erhaltung der roten Blutkörperchen, Weigert erwähnt, dass das Formol dem Centralnervensystem gegenüber sich ähnlich verhält, wie Chromsäure und ihre Salze; ja es gelang sogar an noch nachträglich mit Chromsalzen gebeizten Präparaten die Golgischen Imprägnationen auszuführen. Ich selbst kann auf Grund ausgedehnter Erfahrungen das Formol als Fixierungsmittel sehr empfehlen und mich im Grossen und Ganzen den Ausführungen Reimars anschliessen, der sehr eingehende vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Formols, Alkohols, Sublimats und der Hermannschen Lösung vornahm. Gerade für die Zwecke des patholog. Histologen scheint sie mir ausgezeichnet zu sein, weil sie nicht nur alle besonderen Gewebsstrukturen (Kernteilungen, Pigmente, schleimige und hyaline Substanzen etc.) erhält, sondern auch alle Färbungsmethoden — selbst die kompliziertesten — gestattet. Sie ist insofern eine förmliche Universalmethode, die nach meinen Erfahrungen

---

1 Artikel „Technik“ in Merkel-Bonnets Ergebnisse der Anatomie Bd. III. S. 6.

nur Nachteile hat, 1. für den Glykogennachweis, 2. für den Nachweis feinster Protoplasmastrukturen, 3. durch die allerdings nicht unbedeutenden Schrumpfungen, die das Formol namentlich an Leichenmaterial hervorbringt. Doch teilt sie diesen Nachteil mit fast allen übrigen Methoden, die dafür ausserdem noch andere Nachteile besitzen. Eine Konservierung in 5%—8% Lösung scheint mir übrigens noch besser geeignet, als in 10% Lösung, da hierbei die roten Blutkörperchen öfter einen dunkelbraunen Farbenton annehmen, der auch in Alkohol nicht wieder schwindet (wenigstens bei dem Scheringschen Präparat). Auch das ist für Leichenmaterial ein grosser Vorzug der Methode, dass sie schon in ziemlich dünnen Lösungen (5%) Mikroorganismen rasch vernichtet, also einer beginnenden Fäulnis sofort Einhalt thut. — Aus diesem Grunde besitzt auch die Sublimathärtungsmethode einen grossen Vorteil, der allerdings etwas beeinträchtigt wird dadurch, dass man nur kleine und vor allem sehr dünne Stücke verwenden kann. In dieser Beziehung ist schon die Härtung in erwärmter Sublimatkochsalzlösung oder auch in Sublimateisessig (konz. wässerige Sublimatlösung 150 ccm, Aq. dest. 150 ccm, Eisessig 3—4 ccm) vorzuziehen, noch bessere Resultate liefert aber die Zenkersche (14) Chromkali-Sublimat-Eisessigmethode. Die Zusammensetzung der Flüssigkeit ist

Aq. dest.	100,0	Nach Lösung in der Wärme und wiedererkaltem Zufügen von 5,0 Eisessig.
Sublimat	5,0	
Doppeltchroms. Kali	2,5	
Schwefels. Natron	1,0	

Die Vorteile bestehen: 1. in der guten Fixierung der Kernteilungen und der meisten Protoplasmastrukturen, 2. darin, dass man grössere Stücke härten kann, 3. darin, dass die Entfernung von Sublimatkrystallen wesentlich erleichtert ist und rascher vor sich geht, 4. darin, dass auch die Schneidbarkeit nach der Paraffineinbettung eine wesentlich bessere ist, als nach Alkohol- oder einfacher Sublimathärtung. Die Härtung ist selbst bei grösseren (wallnusgrossen) Stücken in 48 Stunden vollendet und dauert bei kleineren Stücken höchstens 24 Stunden, eine Schrumpfung der Objekte tritt kaum ein. Als einzigen Nachteil der Methode kann ich nur anführen, dass die Färbung der Präparate ein wenig erschwert ist und dass mitunter die Kernfärbung keine ganz reine ist, aber auch das gilt nur für Schnellfärbungen. Ich halte die Methode an und für sich für eine Bereicherung, wenn ihre Anwendung auch jetzt durch die Einführung des Formalins etwas beschränkter sein wird. — Von weiteren Fixierungsmitteln möchte ich aus der grossen Zahl nur noch zwei hervorheben, weil sie auch für die pathologische Histologie von grosser Wichtigkeit sind. Die Hermannsche Lösung (15), welche allerdings auch nur an

kleinen Objekten verwendbar ist, besitzt vor der Flemmingschen den Vorzug, dass sie auch die Protoplasmastrukturen besser veranschaulicht. Die Flüssigkeit besteht aus:

Osmiumsäure	2–4 %	2 Teile
Platinchlorid	1 %	15 „
Eisessig		1 „

Man lässt kleine Stückchen 1–4 Tage in der Flüssigkeit, wäscht gründlich aus und härtet in Alkohol von steigender Konzentration nach. — Endlich noch die Altmannsche Methode zur Darstellung der Zellgranula (16), von welcher für die pathologische Histologie hauptsächlich die Kaliumbichromat-Osmiumsäurelösung in Betracht kommt. Die Lösung besteht aus:

Kali bichromicum 5 %
Osmiumsäure 2 % } zu gleichen Teilen.

Fixieren 24 Stunden, gründliches Auswaschen, Nachhärten in Alkohol von 75—99 %. Die Methode ist auch bei Leichenmaterial anwendbar und kann auch für nicht wenige Fragen der pathologischen Histologie von Bedeutung sein.

Die neueren Entkalkungsmethoden haben einerseits das Bestreben die Entkalkung möglichst rasch vorzunehmen, andrerseits die Gewebsstruktur so wenig zu schädigen, dass möglichst auch die komplizierteren Färbungsmethoden angewendet werden können. Das Verlangen der raschen Entkalkung wird zweifellos durch die Phloroglucinmethode von Andeer (17) und Haug (18, 19) erfüllt. Das Phloroglucin spielt dabei nur die Rolle, dass es die Gewebe rasch konserviert und somit die Anwendung stärkerer Säuregrade gestattet. Nach Haug ist die Anwendung folgendermassen: 1 ccm Phloroglucin wird in 10 ccm reiner, nicht rauchender Salpetersäure (oder auch Salzsäure, die aber nicht so gut ist) gelöst. Die rubinrote salpetersaure Phloroglucinverbindung wird nun mit 50 ccm Aq. dest. verdünnt, so dass man eine 20 % Salpetersäurelösung behält. Nach sorgfältiger Wässerung der Präparate kann es nun beliebig nachgehärtet, eingebettet und geschnitten werden. Die Entkalkung tritt ausserordentlich rapide ein, so dass sie bei kleineren Knochenstücken in einer halben Stunde vollendet ist und nur sehr selten mehr wie ca. 12 Stunden in Anspruch nimmt. Die Entkalkung ist schonend und gestattet noch die meisten Färbungen (Färbung auf Tuberkelbacillen ist mir allerdings nie gelungen), nur das Blut wird stark verändert. Auch bringt die Schnelligkeit der Entkalkung noch andere Nachteile, namentlich wenn Herde weicher Substanzen (erweichte Tuberkel, Geschwülste) in das Knochengewebe eingestreut sind; hier findet oft eine fast vollkommene Lockerung des Zusammenhangs statt, die auf keine Weise wieder herzustellen ist. Auch empfiehlt sich die Methode nicht besonders, wenn man

die auf dem Knochen liegenden Gewebe im Zusammenhang mit demselben untersuchen will; die Weichteile werden durch sie stark verändert. — Bessere Resultate gestattet nach dieser Richtung die Methode von Thoma (20), die allerdings nicht so rasch wirkt. Thoma entkalkt in einer Lösung von 5 Teilen 96% Alkohols und 1 Vol. reiner Salpetersäure, indem er sie unter öfterem Wechsel auf die Knochen einwirken lässt. Selbst grössere Knochenstücke sind in 2—3 Wochen völlig entkalkt. Zur vollständigen Entsäuerung kommen die Präparate in 96% Alkohol, dem bis zum Überschuss präcipitierter kohlensaurer Kalk beigefügt ist; bei öfterem Wechsel der Flüssigkeit ist die Entsäuerung in 8—14 Tagen erreicht. Freilich bleiben feine Krümel des Kalkpulvers an den Präparaten hängen, wenn man nicht vor der Entsäuerung die Präparate in Filtrierpapier einwickelt, um so das Haftenbleiben des Pulvers zu vermeiden. Übrigens sind auch die Krümel nicht sehr störend. Die Methode vermeidet mit Sicherheit die Fehler der vorigen, da zugleich mit der Entkalkung eine völlige Härtung der Gewebe eintritt. Die von Partsch (21) empfohlene Methode besteht in einer Entkalkung in 5% Lösung von Trichloressigsäure, worin die Präparate schon in 2—3 Tagen schnittfähig werden. Nachhärtung in Alkohol oder Chromsalzen. Als Vorzug wird der Methode nachgerühmt, dass die feineren Strukturverhältnisse gut erhalten bleiben und die verschiedensten histologischen und bakteriologischen Färbungsmethoden ausführbar sind. Ich habe die Methode noch nicht probieren können, die von Partsch auf der Wiener Naturforscherversammlung demonstrierten Präparate waren aber in der That ausgezeichnet. Die von Chiari in der Diskussion erwähnte Methode der Entkalkung in 5% Salpetersäure ist ebenfalls sehr empfehlenswert; nur kann sie ausschliesslich an Präparaten vorgenommen werden, die vorher gut in Alkohol gehärtet waren.

Unter den Einbettungsmethoden nehmen nach wie vor, auch in der pathologischen Histologie, die Paraffin- und Celloidinmethoden die erste Stelle ein. Erstere hat den Vorzug, dass sie äusserst feine Schnitte erlaubt und für Anlegung von Schnittserien sehr bequem ist. Als Nachteile werden angegeben 1. eine gewisse Umständlichkeit und lange Dauer der Einbettung; 2. der Umstand, dass solche Gewebe, die an und für sich spröde sind (derbe Bindegewebsfasern, Knorpel, Gehirn) schwer schneidbar werden und dass bei Organen, die aus ungleich festen Geweben bestehen, die Schnitte leicht ungleichmässig werden. Die Celloidineinbettung hat den grossen Vorteil, dass das Celloidin gut durchsichtig ist, und durch seine Elastizität und Biegsamkeit selbst rücksichtslose Manipulationen verträgt; vor allem nehmen die geschnittenen Teile nach Durchziehen des Messers die normale Lage wieder an und selbst sehr spröde Gewebe und ungleichmässig feste Organe gestatten die Gewinnung gleichmässiger

Schnitte. Als Nachteile kommen in Betracht: 1. die geringere Feinheit der Celloidinschnitte, 2. die grössere Schwierigkeit Serienschnitte anzulegen, 3. die Umständlichkeit der ganzen Methode. Wir werden daher kurz auf die Versuche, diese Mängel zu überwinden, eingehen müssen. Suchannek (22) glaubt zur völligen Entwässerung der Präparate, die für die Paraffineinbettung eine unerlässliche Vorbedingung ist, die Anwendung des Anilinöls empfehlen zu dürfen. Die Präparate sollen aus 96 % Alkohol, je nach ihrem Umfang, auf 1—12—24 Stunden in reines wasserfreies Anilinöl gebracht werden und von dort in Toluol gelangen, von wo aus sie weiter zur Paraffineinbettung verwendet werden. Hermann[1]) hat diese Methode als ein die Einbettung verlangsamendes umständliches und unnötiges Verfahren verworfen; allein wenn sie allerdings auch in der von Suchannek angegebenen Weise keine Vorteile zu bieten scheint, so möchte ich doch die Anwendung des Anilinöls bei der Paraffineinbettung dringend empfehlen. Schon Ciaglinski (23) hat bei Behandlung von in Müllerscher Flüssigkeit gehärteten Stücken des Centralnervensystemes empfohlen, die Alkoholbehandlung völlig zu vermeiden und die Präparate nach leichtem Abtrocknen mit Filtrierpapier direkt in Anilinöl zu übertragen. Nach 3—5 Tagen sind die gehärteten Stücke vollständig durchsichtig und können nun nach Übertragung in Xylol in Paraffin eingebettet werden. Die Methode ist für kleinere Stücke gut anwendbar, besonders dann, wenn man konsequent Alkohol vermeiden will, was allerdings nach meiner Meinung kaum jemals nötig ist. Ich bediene mich seit Jahren des Anilinöls zur Schnellhärtung und Schnelleinbettung. Die Gewebsstücke werden zunächst in weiten Reagensgläsern, die bis zu einem Viertel der Höhe eine Wattelage enthalten, ca. $^1/_4$—$^3/_4$ Stunden in absolutem Alkohol unvollständig gehärtet, wobei mehrfaches Wechseln des Alkohols nötig ist; hierauf kommen sie in ein gut verschliessbares Schälchen, das gewöhnliches Anilinöl enthält, und werden in demselben im Paraffinofen ca. $^1/_2$—1 Stunde einer Temperatur von 50—55° ausgesetzt, worin sie vollkommen gehärtet und durchsichtig werden. Hierauf Übertragen in Xylol, worin sie ebenfalls in oder auf dem Paraffinofen bei mehrfachem Wechseln der Flüssigkeit $^1/_2$ Stunde verbleiben, bis das Xylol oder Toluol nicht mehr gelb wird; danach direkte Übertragung in Paraffin, wo die Einbettung meist in $^3/_4$—2 Stunden vollendet ist. Auf diese Weise gelingt es, selbst Stücke von 1—1$^1/_2$ cm Durchmesser innerhalb 2—5 Stunden nach dem Empfang fix und fertig zur Untersuchung zu haben und zwar in einer Weise, wie es keine andere Methode auch nur annähernd vollendet erlaubt. Freilich sind die auf diese Weise gewonnenen Präparate nicht gerade zum Studium der Grössenverhältnisse und der feinsten Struk-

---

[1]) Kapitel „Technik" in Ergebnisse der Anatomie Bd. I. S. 12.

turen der Zellen geeignet, weil bei dieser energischen Wasserentziehung eine Schrumpfung nicht zu vermeiden ist, auch führt sie, wenn es sich um älteres Leichenmaterial, das schon in Zersetzung begriffen ist, handelt, nicht ganz so rasch, aber doch immerhin in mindestens 20—24 Stunden zum Ziele, aber der Zweck der Methode ist es ja auch nur, in möglichst kurzer Zeit Präparate zu gewinnen, die in diagnostischer Beziehung völlige Klarheit und Anwendung aller Methoden gestatten. Gerade für den pathologischen Anatomen ist diese Methode nach meiner Meinung von hervorragendem Werte, weil man mit ihr nach ganz kurzer Zeit absolut tadellose Präparate erhält. Wo es sich darum handelt, an ausgekratzten oder ausgeschnittenen Partikeln eine Diagnose zu stellen und wo es eventuell dem Praktiker auf eine rasche und sichere Beantwortung seiner Fragen ankommt, kann sie durch nichts anderes ersetzt werden. Denn die Schnitte sind dünn (7,5—15 μ), alle Färbungsmethoden sind anwendbar und so leistet die Methode zur sicheren Diagnostik genau so viel, wie die langsamere Härtung und Einbettung. Auch ist sie im ganzen sparsam, da sowohl das Anilinöl, wie das Xylol oder Toluol zunächst nach Filtration nochmals benutzt werden kann. Auch bei langsamerer Härtung ist gewöhnliches Anilinöl — das noch ca. 4—5% Wasser aufnimmt — deswegen empfehlenswert, weil man in der Durchsichtigkeit der Stücke einen Index für ihre Wasserfreiheit besitzt. — Die Nachteile der Paraffin- und Celloidineinbettung sollen diejenigen Methoden gleichzeitig vermeiden, welche eine Kombination beider darstellen. Kultschizky (30) verfuhr in der Weise, dass er Celloidinblöcke auf einige Zeit in Origanumöl brachte und dann weiter in gewöhnlicher Weise in Paraffin einbettete. Field und Martin (24) gehen dagegen so vor, dass sie gleichzeitig das Paraffin mit dem Celloidin einwirken lassen. Sie bringen 1. das gut entwässerte Objekt in eine Mischung von absolutem Alkohol und Toluol zu gleichen Teilen. Nachdem es dort in einigen Stunden durchtränkt ist, werden die Objekte 2. in ein Gemisch von Paraffin und Celloidin gebracht. Man stellt es in folgender Weise her. Nachdem man Alkohol und Toluol zu gleichen Teilen gemischt hat, löst man darin Celloidinstücke derartig, dass die Lösung die Konsistenz von Nelkenöl oder besser eine noch etwas zähere Konsistenz angenommen hat. Zu dieser Lösung fügt man nun kleine Stücke Paraffin, so dass sie bei einer Zimmertemperatur von 20—25° eine gesättigte Paraffinlösung darstellt. Nachdem man hierin die Präparate einige Stunden belassen hat, kommen sie entweder in mit Paraffin gesättigtes Chloroform, von wo aus sie dann in gewöhnlicher Weise in Paraffin eingebettet werden oder man fügt zu der Celloidin-Paraffinmischung unter mässigem Erwärmen so lange Paraffin zu, bis der Inhalt nahezu aus reinem Paraffin besteht; danach Behandlung wie bei gewöhnlichen Paraffinpräparaten. Die Methode ist zwar etwas

umständlich und gelingt nach meiner Erfahrung durchaus nicht immer, giebt aber sehr gute Resultate. Die Verbesserer der Celloidineinbettung richten ihr Augenmerk 1. darauf, ebenfalls sehr dünne Schnitte zu erzielen, 2. auf die Ermöglichung von Serienschnitten. Der erste Zweck wird, wenn auch nicht vollkommen, so doch teilweise erreicht durch den Vorschlag von Busse (26), die Celloidinpräparate nicht in 70%, sondern in 85% Alkohol erstarren zu lassen. Thatsächlich erhält man auf diese Weise eine bedeutend bessere Schnittfähigkeit und Durchsichtigkeit der Celloidinblöcke. Apathy (27), der ein geradezu begeisterter Verfechter des Celloidineinbettungsverfahrens ist, verfährt folgendermassen. Er bereitet sich möglichst wasserfreies Celloidin in der Weise, dass er zunächst die Celloidintafeln in kleine Würfel zerschneidet, lufttrocken werden lässt und dann die steinharten Partikel im Mörser zerstampft. Hieraus werden dann durch Aufgiessen gleicher Teile absoluten Alkohols und Schwefeläthers drei Lösungen bereitet; eine konzentrierte von der Konsistenz dicken Syrups (Lösung 1), eine zweite, die durch Verdünnen der ersten mit Äther auf das doppelte Volumen gewonnen wird (Lösung 2), endlich Lösung 3 durch Verdünnung der zweiten Lösung in gleicher Weise erhalten. Die möglichst wasserfreien Präparate kommen erst in Lösung 3, dann in 2 und endlich in 1. In der That gelingt es bei Anwendung dieses Verfahrens, bei nicht zu dicken Objekten, Schnitte von 10—7,5 μ Dicke zu erhalten.

Zur Anfertigung von Schnittserien der Celloidinpräparate kommen hauptsächlich zwei Methoden in Betracht. Die eine von Weigert (31) für seine Centralnervensystemmethode angegebene beruht darauf, dass man die auf dem Messer liegenden Schnitte mit Klosetpapier von der Klinge abzieht und so auf den Papierstreifen die Schnitte nach und nach an einander reiht; diese Streifen legt man dann auf vorher mit Kollodium übergossene und wieder getrocknete Objektträger und zieht sie vorsichtig ab, darauf giesst man rasch eine dünne und gleichmässige Schicht von Kollodium über die Schnitte hinweg und stellt die Platte auf die Kante; sobald die Kollodiumschicht getrocknet ist, kann man die Färbung vornehmen; in Hämatoxylin löst sich die Kollodiumschicht samt den Schnitten von der Unterlage ab und man behandelt nun die ganzen Kollodiumstreifen, wie sonst die Schnitte allein. Apathy, dessen Methode nur dann anwendbar ist, wenn man die Präparate vorher im Stück gefärbt hat, überträgt die Schnitte auf einen mit Bergamottöl befeuchteten Streifen Pauspapier; nach Abfliessen des Öles und Umdrehen des Papiers glättet man den Streifen, legt die Seite mit den Schnitten auf einen gut abgetrockneten Objektträger und trocknet den Streifen mit Löschpapier. Nun löst man den Pauspapierstreifen ab, drückt die Schnitte nochmals an und bettet in Kanadabalsam ein. Beide Methoden sind durchaus zweck-

entsprechend und sicher, aber wie bereits aus den Angaben hervorgeht, nur für eine bestimmte Anzahl von Fällen brauchbar. Für die Schnittserien bleibt, wenn es sich nicht gerade um Centralnervensystem handelt, immer die Paraffinmethode vorzuziehen.

Hieran seien noch einige Bemerkungen geknüpft über die Methoden zur Aufklebung von Paraffinschnitten. Unter den verschiedenen Mitteln erfreuen sich der grössten Beliebtheit 1. die von Paul Mayer (32) angegebene Methode des Aufklebens mit Eiweissglycerin und 2. die schon von Altmann, Gulland empfohlene, von M. Heidenhain (33) näher geprüfte Methode des Aufklebens durch Wasserverdunstung. Die erstere Methode besitzt die Vorzüge, dass sie sehr einfach ist und sehr schnell geht; die Präparate kleben sehr fest, das Eiweiss färbt sich, wenn man es genügend fein verstrichen hat, nicht mit; aber es ist notwendig die Schnitte zu glätten und auch dann können Faltelungen, namentlich wenn es sich um Präparate handelt, die in Chromsalze gehärtet waren, nicht immer vermieden werden. Diesen Übelstand vermeidet die Wasserverdunstungsmethode bei Alkohol- und Sublimatpräparaten mit Sicherheit; während sie allerdings bei Chromsäurepräparaten ebenfalls oft versagt. Hier leistet nun alles, was man verlangen kann, eine Kombination beider Methoden, wie sie neuerdings von S. Ikeda und Kametaro Toyama (32) empfohlen worden ist. Dieselben verreiben zunächst geringe Mengen der Mayerschen Eiweissglycerinlösung äusserst fein auf dem Objektträger, bringen dann etwas destilliertes Wasser darauf und legen hierauf die Schnitte; darauf wird das überschüssige Wasser abgesaugt und dann, wie bei Heidenhain weiter behandelt. Reinke (34) empfiehlt die japanische Methode nach eigener Ausprobierung an reichlichem, in verschiedenster Weise fixiertem Material. Er nimmt äusserst wenig Eiweiss, viel Wasser und lässt das Eiweiss erst bei 70° gerinnen, bevor er das Wasser und die Schnitte darauf thut. Osmium und Chromsäurepräparate haften mit grosser Sicherheit. Auch ich kann die Methode sehr empfehlen; besonders bei der Altmannschen Methode ist sie unentbehrlich, weil hier die anderen Methoden zu leicht Faltungen oder sogar Ablösung der Schnitte bewirken.

Teil II.

Litteratur.

1. Weigert, Die Markscheidenfärbung. Fortschr. d. Med. Bd. II. S. 190. Bd. III. S. 236.
2. Derselbe, Bemerkungen über das Neurogliagerüst des menschlichen Centralnervensystems. Anatom. Anzeiger Bd. V. S. 43.
3. Derselbe, Eine neue Methode zur Färbung von Fibrin und Mikroorganismen. Fortschr. d. Med. 1887. Bd. V.

4. Beneke, Über die Grundprinzipien der modernen histologischen Technik. Ärztliches Vereinsblatt 1894. Nr. 278.
5. Derselbe, Über einige Resultate einer Modifikation der Weigertschen Fibrinfärbungsmethode. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. IV. S. 580.
6. Weigert, Technik in Merkel-Bonnets Ergebnisse der Anatomie. Bd. III. S. 1.
7. Lilienfeld, Über die Wahlverwandtschaft gewisser Zellelemente zu Farbstoffen. Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1893.
8. Kossel, Über die Lymphzellen. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 7. 1894.
9. Posner, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1893. Wiesbaden. J. B. Bergmann.
10. Ernst, Über Psammome. Ziegl. Beiträge Bd. XI. S. 234. Ferner Virch. Archiv Bd. 130. S. 377.
11. von Gieson, Laboratory notes of technical methods for the nervous system. The New York medical Journal, 20. Juli 1889.
12. v. Kahlden, Über die von Giesonsche Färbung. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. IV. S. 456.
13. Langhans, Über das Vorkommen von Glykogen. Virch. Arch. Bd. 120.
14. Lubarsch, Beiträge zur Histogenese der von versprengten Nebennierenkeimen abstammenden Nierengeschwulste. Virch. Arch. Bd. 135.
15. Derselbe, Über einige neue Methoden zur Färbung des Glykogens. Verhandl. der Gesellschaft deutsch. Naturf. u. Ärzte in Wien 1894. 2. Teil. 2. Hälfte. S. 27.
16. Kantorowicz, Zur Pathogenese der akuten allgemeinen Carcinomatose und zur Kasuistik seltener Krebsmetastasen. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. IV. S. 817.
17. Galeotti, Über eine Art, die Jodreaktion bei der Amyloiddegeneration hervorzubringen. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 297.
18. Burchardt, Eine neue Amyloidfärbung. Virch. Arch. Bd. 117. S. 432.
19. Russell, Abstract of an address on a characteristic organism of canser. Brit. med. Journ. 1890.
20. Birch-Hirschfeld, Über das Verhalten der Leberzellen in der Amyloidleber. Festschr. zu E. Wagners 25jähr. Professorjubiläum. Leipzig 1887.
21. Stilling, Über den Zusammenhang von hyaliner und amyloider Degeneration in der Milz. Virch. Arch. Bd. 103. S. 21.
22. Unna, Die Darstellung des Hyalins in der Oberhaut. Monatsh. f. prakt. Dermatologie Bd. 19. S. 663.
23. Derselbe, Hyalin und Kolloid im bindegewebigen Abschnitt der Haut. Ebenda Bd. 19. S. 595.
24. Leutert, Über die Sublimatintoxikation. Fortschr. d. Med. Bd. 13. S. 89.
25. Hoyer, Über den Nachweis des Mucins in Geweben mittelst der Thioninmethode. Arch. f. mikroskop. Anatomie Bd. 36. S. 315.
26. Kantorowicz, Thioninfärbung für Balsampräparate von amyloiden Organen. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 105.
27. M. Heidenhain, Über die Centralkörperchen und Attraktionssphären der Zellen. Anat. Anzeiger 1891. Ferner Kern und Protoplasma. Festschr. für A. v. Kölliker.
28. Reinke, Über einige Versuche mit Lysol an frischen Geweben zur Darstellung histologischer Feinheiten. Anatom. Anzeiger 1893. Nr. 16.
29. Flemming, Über Teilung und Kernformen bei Leukocyten und über deren Attraktionssphären. Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 37.
30. Altmann, Die Elementarorganismen etc. Leipzig 1890.
31. Kromayer, Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 39.
32. Beneke, Über einige Resultate einer Modifikation der Weigertschen Fibrinfärbungsmethode. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. IV. S. 580.
33. Unna, Über Reifung unserer Farbstoffe. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. VIII.
34. Tänzer, Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. 12.
35. Ehrlich, Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskop. Technik. Arch. f. mikr. Anat. Bd. XIII. 1877.

36. Derselbe, Methodolog. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. Ztschr. f. klin. Med. Bd. I. 1880.
37. Derselbe, Über die Bedeutung der neutrophilen Körnelung. Charité-Annalen Bd. X und Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891 bei A. Hirschwald.
38. Biondi, Neue Methode der mikroskop. Untersuchung des Blutes. Arch. f. mikroskop. Anatomie Bd. 31. S. 103.
39. Derselbe, Studio sui corpuscoli bianchi di un leucemico. Archivio per le scienzi mediche. Vol. XIII. S. 291.
40. Bergonzini, Über das Vorkommen von granulierten basophilen und acidophilen Zellen im Bindegewebe und über die Art, sie sichtbar zu machen. Anat. Anz. Bd. VI. S 595.
41. Nikikoroff, Mikroskopisch-technische Notizen. Ztschr. f. Mikroskop. Bd. X. S. 337.
42. Spronck, Over regeneratio on hyperplasie van leucocyten in het circulerende blood nederländ. Tijdschr. v. genesk. 1889. Bd. I.
43. Löwit, Über Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Zieglers Beiträge Bd. X. 1891.
44. Römer, Die chem. Reizbarkeit tierischer Zellen. Virch. Arch. Bd. 128.
45. H. F. Müller, Die Methoden der Blutuntersuchung. Ctbl. f. allg. Path. Bd. III. S. 801.
46. C. Weigert, Fortschr. d. Med. Bd. II. S. 190. Bd. III. 236.
47. Pál, Ein Beitrag zur Nerven-Färbetechnik. Wien. med. Jahrbücher 1886 und Zeitschr. f. Mikroskopie Bd. IV.
48. Kultschitzky, Über die Färbung der markhaltigen Nervenfasern in den Schnitten des Centralnervensystems mit Hämatoxilin und Karmin. Anatom. Anz. Bd. V. S. 519.
49. Wolters, Drei neue Methoden zur Mark- und Achsencylinderfärbung mittelst Hämatoxylin. Ztschr. f. Mikroskopie Bd. 7. S. 466.
50. Kaiser, Schnellverfahren der Weigert schen Hämatoxylinfärbung. Zeitschrift für Mikroskopie Bd. IX.
51. R. Nissl, Über die Untersuchungsmethoden der Grosshirnrinde. Tagebl. d. Naturforscherversamml. in Strassb. 1885.
52. Derselbe, Mitteilungen zur Anatomie der Nervenzelle. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie Bd. 50. S. 170.
53. Derselbe, Über eine neue Untersuchungsmethode der Centralorgane, speziell zur Feststellung der Lokalisation der Nervenzellen. Ctbl. f. Psychiatrie Bd. XVII.
54. Marchi und Algeri, Sulle degenerazioni discendenti consecutivi a lesioni della corteccia cerebrale. Rivista speriment. di fren. XI. 1885.
55. Sänger und Münzer, Abhandl. der Wiener Akademie Bd. 57. S. 569.
56. Redlich, Zur Verwendung der Marchischen Färbung bei pathologischen Präparaten des Nervensystems. Ctbl. f. Nervenheilk. Bd. XV. S. 111.
57. Sahli, Über eine neue Doppelfärbung des Centralnervensystems. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. II. 1885.
58. Ciaglinski, Ein Beitrag zur mikroskop. Technik der Untersuchung des Rückenmarkes und der peripheren Nerven. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. VIII. S. 19.
59. Ströbe, Zur Technik der Achsencylinderfärbung im centralen und peripheren Nervensystem. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. IV. S. 49.
60. Mallory, Anat. Anzeiger Bd. VI. S. 375. Zeitsch. f. wissensch. Mikrosk. Bd. VIII
61. Schmaus, Technische Notizen zur Färbung der Achsencylinder im Rückenmark. Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. Bd. VIII. S. 230 u. Münch. med. Wochenschr. 1891. S. 147.
62. Ströbe, Zur Entstehung der Gehirngliome. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 855.
63. von Lenhossék, Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen. 2. Aufl. Berlin 1895. S. 151.

So sehr sich auch in den letzten Jahren die Färbetechnik entwickelt hat, so dass sie ein kaum noch völlig zu beherrschendes Gebiet bildet, so wenig sind wir doch bis jetzt imstande eine eigentliche Theorie der Färbung zu geben. Weigert (6) hat besonders in seinem Artikel Technik in den Merkel-Bonnetschen Ergebnissen betont, dass wir selbst bei den einfachsten Färbungen nicht genau wissen, um welche chemische Vorgänge es sich handelt, ja dass wir überhaupt nicht im speziellen Falle entscheiden können, ob die Färbung auf einem echt chemischen oder einem mehr physikalischen Vorgang beruht. Trotzdem glaubt er, dass die Färbungen in gewissem Sinne den Wert mikrochemischer Reaktionen besitzen, insofern man mit Sicherheit wird sagen können, dass histologische Elemente, die sich konstant einem und demselben Farbstoff gegenüber verschieden verhalten, auch chemisch von einander verschieden sind. Freilich gilt, wie ich glaube, auch dieser Satz nicht für alle Fälle, wenn man sich auch auf die Beurteilung feinerer Farbennuancen einlässt, namentlich bei Anwendung von Farbstoffgemischen. Wenn z. B. bei der von Giesonschen, von Ernst (11) für das Hyalin angewandten Färbung hyaline Substanzen an verschiedenen Stellen verschiedene Farbennuancen zeigen, so beweist das keineswegs eine verschieden chemische Beschaffenheit der betreffenden Substanzen, sondern beruht wahrscheinlich lediglich auf Dichtigkeitsunterschieden. Auch bei Anwendung der Ehrlichschen und Biondischen Farbstoffgemische darf den Farbenunterschieden nur insofern ein Wert beigelegt werden, als es sich um das Hervortreten der Eigenfarbe der einzelnen Bestandteile des Gemisches handelt; Zell-Granula, die intensiv rot, durch Säurefuchsin gefärbt sind und solche, die eine mehr gelbrote Färbung aufweisen, brauchen durchaus noch nicht chemisch different zu sein; sondern auch hier mag die verschiedene Nuancirung auf Unterschieden der Dichtigkeit beruhen. Natürlich weisen dagegen konstante und scharfe Gegensätze der Färbung auf chemische Verschiedenheiten hin; wenn also bei Benutzung der basischen und sauren Farblösungen ein Teil der Zellgranula durch die sauren, ein anderer Teil durch die basischen Farbstoffe gefärbt wird, so kann es sich nur um chemische Unterschiede handeln, ebenso wie wir bei der Giesonschen Färbung (Säurefuchsin und Pikrinsäure) die sich rein gelb färbenden von den rotfärbenden Substanzen als chemisch different ansehen dürfen. Aber, wie gesagt, gilt dies nur nach der negativen Seite. Niemals dürfen wir, wie das ebenfalls Weigert hervorgehoben hat, aus dem gleichartigen tinktoriellen Verhalten auf den gleichen chemischen Charakter schliessen. Das ist, wie ich noch betonen möchte, selbst dann nicht erlaubt, wenn die Übereinstimmung sich nicht nur auf eine, sondern auf mehrere Färbungsmethoden bezieht. Weigert hat selbst seine Fibrinmethode als Beispiel angeführt, nach welcher nicht nur Fibrin, sondern auch Zellkerne, Bakterien,

wie ich ferner nachgewiesen habe, auch Schleim, Kolloid, Glykogen, Lecithin tingiert werden kann. Ich möchte hier noch bemerken, dass auch die Resultate der Versuche von Kossel (8) und Lilienfeld (7), die Beziehungen der Farbstoffe zu chemisch gut gekannten Bestandteilen des Organismus zu ergründen, doch noch mit grosser Vorsicht benutzt werden müssen. Wenn Lilienfeld gefunden hat, dass die Nukleïnsäure zu basischen Anilinfarbstoffen eine grosse Verwandtschaft besitzt, das Nukleoalbumin dagegen zu den neutralen, das Zelleiweiss dagegen acidophil ist und wenn Posner (9) deswegen meint, man könne bei Anwendung derartiger Farbstoffgemische aus dem elektiven Verhalten der einzelnen Gewebs- und Zell-Substanzen einen Schluss auf die chemische Beschaffenheit ziehen, so geht das auch zu weit. Denn es können sich auch andere Substanzen und zwar solche, welche ebenfalls sehr häufig in den Zellen vorhanden sind, gleichartig verhalten. So habe ich z. B. gefunden, dass das rein dargestellte Lecithin ebenfalls acidophil ist, dass ferner das aus Pflanzen hergestellte Nukleïn keineswegs völlig gleichmässig reagiert. Alle diese Gesichtspunkte kommen besonders dann in Betracht, wenn man versucht, die einzelnen Gewebsbestandteile different zu färben. Es würde das selbstverständlich leicht zu erreichen sein, wenn man die chemischen Affinitäten der einzelnen Gewebsbestandteile genau kennen würde. Die einfachsten Doppelfärbungen mit basischen und sauren Anilinfarbstoffen (z. B. Methylenblau-Eosin) beruhen ja thatsächlich darauf, dass der Zellinhalt acido-, der Zellkern basophil ist. Wenn aber die verschiedensten normalen und pathologischen Produkte distinkt hervorgehoben werden sollen, so ist das meist nicht durch eine Methode allein und nicht nur mit Berücksichtigung der Färbung zu erreichen. Weigert hat daher das Postulat gestellt, dass die Färbung nur in so weit differenzieren soll, dass sie Verwechslungen verhütet. Es dürfen also vor allem nicht solche Elemente gleichartig gefärbt sein, die morphologisch mit einander verwechselt werden können; während es gleichgiltig ist, wenn z. B. bei einer Methode, die zur Darstellung von Fasern dienen soll, die Zellkerne gleichartig gefärbt sind. Aber selbst bei dieser Beschränkung besitzen wir nur wenige Methoden, welche das aufgestellte Postulat erfüllen; hierzu gehört vor allem die Unna-Tänzersche Färbung der elastischen Fasern, die Weigertsche Markscheidenfärbung und die Weigertsche Neurogliafärbung. Freilich zeigen auch gerade wieder diese Methoden, dass die differentesten Dinge gleichartig gefärbt werden, bei der Markscheidenfärbung ausser den Markscheiden rote Blutkörperchen hier und da auch elastische Fasern, bei der Neurogliafärbung auch Fibrinfäden. Bei den meisten anderen Methoden, die zu differentiellen Zwecken dienen sollen, können wir aber ohne Berücksichtigung der morphologischen und eventuell lokalen Verhältnisse nicht auskommen;

oft genug wird es auch notwendig, mehrere differente Färbungsmethoden oder sogar mikrochemische Reaktionen zu Hilfe zu nehmen. Das gilt sowohl für die einfachsten, nur vorübergehend haftenden, wie für die kompliziertesten Färbungen. Sehen wir z. B., dass glänzende hyaline Substanzen bei Jodzusatz mahagonibraun werden, so können wir bei Berücksichtigung der Form- und Lagerungsverhältnisse meist ohne weiteres feststellen, ob es sich um amyloide oder glykogene Substanzen bezw. die Stoffe der Corpora amylacea handelt; in manchen Fällen — wenn z. B. Glykogen ausserhalb der Zellen in grösseren Strängen auftritt — kann es aber notwendig werden, die Differentialdiagnose durch Anwendung einer mikrochemischen Reaktion (Verhalten zu Wasser, Säuren, Speichel etc.) zu stellen. Ebenso können wir meistens bei Anwendung der Weigertschen Fibrinmethode Fibrin von allen übrigen sich gleich färbenden Substanzen durch die Form unterscheiden: aber es giebt Fälle — die Verbindungsfasern von Epithelien (Herxheimersche Spiralen), feine Bindegewebsfasern, vor allem fädiger Schleim — wo die eine Methode nicht ausreicht und wo wir zu den bekannten mikrochemischen Reaktionen greifen müssen. Besonders an den Wänden entzündeter Ovarialcysten kann es geradezu unmöglich sein Schleim und Fibrin zu unterscheiden, wenn man nicht zum Vergleich eine andere Methode heranzieht, z. B. die Biondische Färbung, wobei Fibrin rot, Schleim grün gefärbt wird. Und diese Beispiele liessen sich wohl häufen. — Wenn wir nach diesen allgemeinen Bemerkungen, die zur Erläuterung und Einschränkung der folgenden Schilderung notwendig erschienen, die wesentlichsten Punkte herausgreifen wollen, in denen für die pathologische Histologie Fortschritte erreicht oder angebahnt sind, so können wir zwei grosse Gruppen unterscheiden. 1. Methoden zur besonderen Färbung pathologischer Produkte. 2. Methoden zur Färbung besonderer Zell- und Gewebsbestandteile. Ein grosser Teil der hier in Betracht kommenden Methoden hat selbstverständlich auch für die normale Histologie grosse Bedeutung; aber die absolut sicheren Methoden sind deswegen für die pathologische Gewebslehre von noch grösserer Bedeutung, da sie in viel sicherer Weise als bisher möglich ein Urteil auch über die feineren Veränderungen der einzelnen Gewebsbestandteile ermöglichen. —

ad 1. Von den pathologischen Produkten kommen hier die entzündlichen und die degenerativen in Betracht. — Bei Entzündungen ist es von grösstem Interesse, die Ausdehnung der exudativen Veränderungen klar zu stellen. Hier kommt alles auf den Nachweis auch geringer Mengen von Fibrin an. Hierfür leistet die Weigertsche Fibrinfärbungsmethode (3) ganz Hervorragendes. Sie wird in der Weise ausgeführt, dass die Präparate zunächst in sehr konzentrierter Anilinwassergentianaviolettlösung gefärbt

werden, nach Abspülung mit 0,5% Kochsalzlösung oder Wasser in eine Jodjodkalilösung (1:2:300) gelangen und dann nach gründlicher Abtrocknung mittelst Fliess-, Kloset- oder Seidenpapier mit einer Lösung von Anilinöl 2:1 Xylol entfärbt werden. Die Dauer der einzelnen Manipulationen hängt von der Dicke der Schnitte und der Art der Einbettung ab; am elegantesten gelingt die Methode an Paraffinpräparaten, die nach der japanischen Methode auf Objektträger aufgeklebt sind; im allgemeinen genügen 5 Minuten Färben und ebensolange Einwirkung der Jodjodkalilösung. Zum gleichen Zwecke kann auch die Altmannsche Methode der Zellgranuladarstellung — Färbung mit 20% Anilinwassersäurefuchsinlösung und Differenzierung mit Pikrinsäurelösung (1 Vol. konzentrierter alkohol. Pikrinsäurelösung auf 2 Vol. Wasser) — und unter Umständen zu differentialdiagnostischen Zwecken die Biondische oder Bergonzinische Methode empfohlen werden. — Die Weigertsche Methode hat bereits wichtige Aufschlüsse für die pathologische Histologie gebracht, von denen hier erwähnt seien: 1. Der Aufbau der Thromben (Weigert, Aschoff); 2. der Bau der Tuberkel (Schuchardt, Lubarsch, Falk); 3. Verhältnis fädigen Fibrins zum Hyalin (Weigert). —

Von den bei degenerativen Prozessen vorkommenden Stoffen spielen eine besondere Rolle die durch ihre Zähigkeit, Durchsichtigkeit und Glanz ausgezeichneten Substanzen, die z. T. morphologisch gar nicht und auch chemisch schwer unterscheidbar sind, so dass eine tinktorielle Differenzierung von der grössten Wichtigkeit sein würde. Die neueren Färbungsmethoden für diese Substanzen gehen einmal darauf hinaus, die betreffenden Stoffe bereits in möglichst geringer Quantität nachzuweisen, andererseits sie durch differentielle Färbungen von einander zu trennen. Beide Zwecke erfüllt fast vollkommen die Hoyersche Thioninfärbung (25) für das Mucin. Wenn irgendwo in grösseren Mengen Mucin in Gewebszellen oder Fasern vorhanden ist, so ist der Nachweis mit Böhmerschem oder Delafieldschem Hämatoxylin, mit basischen Anilinfarbstoffen (bei Methylviolett und Methylgrün) leicht zu führen; die bei diesen Methoden eintretende Metachromasie ist aber nicht so intensiv, dass nicht geringe Mengen übersehen werden könnten. Das Thionin leistet nun gerade dadurch so vorzügliches, dass es die Gewebe (Zellinhalt, Kerne, Fasern) blau, das Mucin dagegen intensiv rot bis rotviolett färbt. Die Anwendung geschieht in folgender Weise. Färbung in Alkohol oder besser auch in Sublimat gehärteter Präparate in einer Lösung von

Thionin (gesättigte wässerige Lösung) 2 Tropfen
Aq. dest. 5 ccm

5—15 Minuten lang. Abspülen mit Wasser. Andere hyaline Substanzen werden bläulich, bis leicht rötlich gefärbt; auch Fibrin bleibt bläulich.

Lediglich die elastischen Fasern verhalten sich ganz so wie Mucin, hier gestattet aber die morphologische Betrachtung eine Unterscheidung. Ob die gleiche Färbung namentlich junger und ödematöser Bindegewebsfasern durch den Gehalt an Mucin bewirkt ist, ist noch näher festzustellen, ist aber sehr wahrscheinlich, da nachgewiesnermassen in den Bindegewebsfasern Mucin vorkommt. Zur Färbung des Kolloids — jener in der Schilddrüse und den Eierstocksfollikeln vorkommenden Substanz — wird von Ernst (10) die van Giesonsche Methode (Säurefuchsin-Pikrinsäure) empfohlen; hier soll sogar eine Differenzierung gegenüber dem eigentlichen Hyalin möglich sein; Hyalin soll rot, Kolloid bräunlich oder gelbrot (orange) gefärbt werden. Ich kann trotz der Zustimmung von Kahldens (12) diese Angabe nur in soweit bestätigen, als allerdings das bindegewebige Hyalin sich oft durch seine deutliche Rotfärbung von dem Kolloid unterscheiden lässt; dass aber viele andere — ebenfalls als Hyalin bezeichnete Substanzen — sich ähnlich verhalten, wie das Schilddrüsenkolloid. Man ist also nicht im Stande auf Grund des verschiedenen tinktoriellen Verhaltens eine Unterscheidung in „echtes" Hyalin und Kolloid vorzunehmen, um so weniger als, wie auch v. Kahlden angiebt, auch das Kolloid mitunter leuchtend rot und das Hyalin braunrot wird. Zum Nachweis des Glykogens bediente man sich bisher nach Ehrlich der Jodgummimethode, wobei es auch gelingt Dauerpräparate anzufertigen. Wenn die Präparate auch mehr leisten, wie die Jodglycerinpräparate nach der Barfurthschen Methode so ist doch die Aufhellung selbst dünnere Schnitte eine nicht sehr vollkommene, so dass gerade die feineren Strukturverhältnisse der Zellen und ihre Beziehungen zum Glykogen wenig hervortreten. Nach dieser Richtung leistet die Langhansschen Methode entschieden bedeutend mehr. Langhans (13) behandelt die Schnitte mit verdünnter Jodjodkalilösung, entwässert dann mit einem Gemisch von vier Teilen absolutem Alkohol auf einen Teil offizineller Jodtinktur und hellt in Origanumöl auf, der zugleich als Konservirungsmittel dient. Die Methode giebt sehr klare Bilder besonders auch dann, wenn man nach meinem Vorschlage zunächst die Schnitte mit salzsaurem alkoholischen Karmin vorfärbt. Um die Verdunstung des Origanumöls zu verhindern, habe ich es als gut erprobt, einen Rahmen von Paraffin und Siegellack um das Deckgläschen zu ziehen. Die Präparate halten sich auf diese Weise wohl sechs Monate und länger. Diejenige Methode, welche in vielen Fällen die elegantesten und dauerhaftesten Präparate liefert, ist die zufällig von mir gefundene Anwendung der Weigertschen Fibrinmethode, die ich dann unwesentlich modifiziert habe (14, 15). Man färbt kurze Zeit, etwa 2—4 Minuten mit der Weigertschen Anilinwasser-gentianaviolettlösung, spült dann nur ganz rasch, durchschnittlich 15 Sekunden mit der Jodkalilösung ab, trocknet den Schnitt mit Klosetpapier und

und entfärbt mit Anilinöl. Zur Vorfärbung verwende ich ebenfalls das salzsaure alkoholische Karmin J. Mayers. Die Präparate werden dann nach Entfernung des Anilinöls mit Xylol in Kanadabalsam eingeschlossen und halten sich sehr lange. Das Glykogen erscheint nun tief dunkelblau, die Kerne rot. Manche Präparate haben sich seit über zwei Jahren unverändert erhalten (z. B. Froschleber), andere büssen schon nach drei Monaten an Intensität der Färbuug ein. Worauf die verschiedene Haltbarkeit beruht, habe ich noch nicht ergründen können. Dass es sich aber bei dieser Färbung nicht um eine chemische Verbindung, sondern nur um ein mechanisches Haften des Farbstoffes handelt, geht aus der Thatsache hervor, dass bei den Präparaten, die sich mit der Zeit entfärbt haben, durch Wiederholung der Färbung dasselbe Resultat erzielt wird, wie bei der ersten Färbung. Auch kann in zweifelhaften Fällen die Blaufärbung hyaliner Kugeln nicht die Glykogennatur beweisen, um so weniger als Lecithin sich gleich verhält. Hier muss der Vergleich mit der Jodmethode und die Löslichkeit des Glykogens in Speichel die Entscheidung bringen. Eine zweite Methode von mir giebt ebenfalls sehr befriedigende Resultate. Die Schnitte werden zunächst fünf Minuten gefärbt in einer Lösung von

Delafieldsche (möglichst alte) Stamm-Hämatoxylinlösung	10, ccm	Das Ganze zu filtrieren und vor dem Sonnenlicht geschützt aufzubewahren.
Gramsche Jod-Jodkalilösung	10, ccm	
Aq. dest.	5,0 ccm	

Darauf spüle man noch 1—2 mal die auf dem Objektträger aufgeklebten Schnitte mit absolutem Alkohol ab, trockne gründlich mit Seiden- oder Klosetpapier ab und schliesse in Kanadabalsam ein. Die Kerne treten deutlich graublau bis blauviolett hervor, während das Glykogen sich ausserordentlich scharf mahogonibraun bis braungelb abhebt. Die Methode besitzt jedoch Nachteile: 1. gelingt die Doppelfärbung auf einmal nicht immer und nicht gleichmässig; oft ist es nötig nach der Färbung mit Hämatoxylin noch für kurze Zeit die Gramsche Lösung auf die Schnitte einwirken zu lassen, 2. bleibt die Form, in welcher das Glykogen in den Zellen vorhanden ist, um so weniger gut erhalten, je leichter löslich es in Wasser und je lockerer es an den Glykogenträger gebunden ist; die Braunfärbung wird dann diffus. Für solche Fälle benutze ich zum Färben eine Lösung folgender Zusammensetzung:

konzentrierte alkoholische Jodlösung	7 ccm
Delafieldsche Stammlösung	4 „
Aq. dest.	3,0 „

Im übrigen ist die Behandlung, wie bei der wässerigen Jodhämatoxylinlösung; da die alkoholische Lösung die Kerne wenig scharf färbt, ist eine

Vorfärbung mit Mayerschem Karmin ebenfalls zu empfehlen. — Die beiden letzten Methoden eignen sich nur für Paraffinschnitte, die auf dem Objektträger festgeklebt sind. Die Vorzüge der Methoden bestehen 1. in ihrer relativen Dauerhaftigkeit, 2. in der grossen Klarheit der Bilder, wodurch es gestattet wird auch genau die Zellstrukturen zu verfolgen. — Die Nachteile der Methode sind bereits angedeutet; sie liegen z. T. darin, dass die eine oder andere derselben hier und da ohne erkennbaren Grund versagt oder wenigstens nicht tadellos ausfällt. Nach dieser Richtung sind sie sicherlich verbesserungsbedürftig. — Der Begriff der „hyalinen" Substanzen ist ein wenig scharf abgegrenzter und es ist daher ein besonderes Bestreben gewesen, durch chemische Reaktionen und Färbungen einzelne Gruppen abzugrenzen. Als allgemeines Färbungsmittel des Hyalins sind schon von v. Recklinghausen die sauren Anilinfarbstoffe angegeben worden und auch die weiteren Versuche bewegen sich in dieser Richtung. Hier ist in erster Linie zu erwähnen die von Ernst empfohlene von Giesonsche Methode (11). Nach Ernst verfährt man in der Weise, dass man zunächst die Schnitte mit Hämatoxylin überfärbt, und dann 3—5 Minuten in einer Lösung von Säurefuchsin und wässeriger Pikrinsäure färbt. Letztere Mischung wird in der Weise hergestellt, dass in die Pikrinsäurelösung eine konzentrierte wässeriger Säurefuchinlösung eingeträufelt wird, bis eine granatrote Farbe vorhanden ist. Nach der Färbung Abspülen mit Wasser und nachher Entwässern in Alkohol. Kantorowicz (16) hat diese etwas ungenaue Angabe dahin präzisiert, dass man zu 150 ccm der Pikrinsäurelösung 3 ccm der Säurefuchsinlösung zufügt; nach den Angaben von Ernst kann man durch diese Methode 2 grosse Gruppen von hyalinen Stubstanzen unterscheiden; die eine, die regelmässig von epithelialen Zellen abgeleitet werden kann und bei der Färbung mehr oder weniger ausgeprägt einen orangeroten Farbenton annimmt; dahin gehören die eigentlich kolloiden Substanzen, das Kolloid der Schilddrüse, der Eierstöcke und manche Nierencylinder; die andere Gruppe umfasst das eigentliche Hyalin bindegewebiger Abkunft und zeigt in grösserer oder geringerer Deutlichkeit eine intensiv rote Färbung. Ernst schliesst daraus und auch v. Kahlden und Kantorowicz stimmen im wesentlichen bei, dass durch dieses verschiedene Verhalten zu einer und derselben Färbung eine chemische Differenz der betreffenden Substanzen erwiesen sei. Dem kann nur insofern beigestimmt werden, als in der That solche Substanzen, die die eine oder andere Färbung mit Regelmässigkeit annehmen, dadurch charakterisiert werden können. Nicht aber ist z. B. der umgekehrte Schluss erlaubt, dass etwa alle glasigen Substanzen, welche bei Anwendung der Methode deutlich rot gefärbt werden, konjunktivales Hyalin, und diejenigen, die orangerot bis gelb erscheinen, epitheliales Kolloid sind. Dass dies nicht der Fall ist,

beweist die Rotfärbung einzelner kollioder Klumpen der Schilddrüse und die Gelbfärbung mancher Nierencylinder; auch die aus hyalinem Bindegewebe bestehenden Corpora fibrosa des Ovairen färben sich durchaus nicht immer rot, während wiederum andere Substanzen, die sicher nichts mit dem echten Hyalin zu thun haben, wie manche Russelsche Fuchsinkörperchen durch Säurefuchsin rot gefärbt werden. — Auch giebt Unna (22, 23) an, dass in der Haut die Hyalinkörper der Epithelzellen sich ebenso färben, wie das Hyalin des Bindegewebes. Wenn man unter diesen Kautelen die Methode anwendet, muss sie wegen ihrer schönen und klaren Bilder, sowie besonders wegen der ausserordentlichen Schärfe, mit welcher das Bindegewebe hervorgehoben wird, als eine Bereicherung unserer Methodik angesehen werden. — Besondere Färbungen sind noch angegeben für die sogenannten Russelschen Fuchsinkörperchen, auf deren nähere Natur hier nicht näher eingegangen werden soll. Russel (19) färbt zunächst 10 Minuten in einer konzentrierten Lösung von Fuchsin in 2% Karbolwasser, spült einige Minuten in Wasser ab, differenziert ½ Minute in Alcohol absolut. und färbt 5 Minuten nach mit einer 1% Lösung von Jodgrün in 5% Karbolsäure. Kerne erscheinen grünlich, die Körperchen rot. Die Methode ist nicht ganz sicher und muss stets unter dem Mikroskop kontroliert werden. Zu gleichen Zwecken wird auch die Weigertsche Fibrin- und die Biondische Methode empfohlen. — Auch die Methoden der Amyloidfärbung haben einige Bereicherung erfahren. Was zunächst die Jodmethoden anbetrifft, so kann die Langhanssche Glykogenmethode, die auch für die Amyloiddegeneration anwendbar ist, als eine Bereicherung angesehen werden, da die Präparate sich einige Zeit halten. Galeotti (17) bringt die Schnitte auf ¼—½ Std. in eine 5%ige Jodkaliumlösung, wäscht sie rasch in destilliertem Wasser aus und überträgt sie dann in Chlorwasser (über die Hälfte mit Wasser verdünnt). Nach einigen Minuten wird gut in Wasser ausgewaschen und in Glycerin aufbewahrt. Das Gewebe ist dann fast völlig entfärbt, während die amyloiden Partieen braunrot werden. — Die übrigen Methoden beziehen sich auf die Färbung des Amyloids mit Anilinfarbstoffen. Birch-Hirschfeld (20) empfiehlt als Kontrastfärbung die Anwendung des Bismarckbraun; zunächst werden die Schnitte in einer 2% Alkohol-Lösung von Bismarckbraun 5 Minuten lang gefärbt, in absolutem Alkohol abgespült, 10 Minuten in destilliertem Wasser abgespült und dann in 2% Gentianaviolettlösung 5—10 Minuten gefärbt; darauf Auswaschen in mit Essigsäure angesäuertem Wasser; Einschluss in Lävulose. Die Präparate geben in der That sehr klare Bilder. Stilling (21) empfiehlt 24 stündiges Färben in einer Lösung von Jodgrün 0,5, Aq. dest. 150,0; darauf Auswaschen und Einlegen in Glycerin. Die Methode soll sicherer sein wie die Methylviolettmethode, die auch nicht amyloide Substanzen, z. B. Schleim,

in charakteristischer Weise färbt. Eine von E. Burchardt (18) angegebene Färbung dürfte höchstens für Personen mit nicht normalem Farbensinn Wert haben. Burchardt färbt in einer „mittelstarken“ Anilinwasser-Gentianaviolettlösung 1—3 Minuten lang, entfärbt dann in dünner Salzsäurelösung (1 T. konz. Salzs. auf 10 ccm. Wasser) 10 Minuten lang, spült mit Wasser ab und schliesst in Liq. kali acetici ein; das Amyloid erscheint rotbraun, das übrige Gewebe ist entfärbt; nur das Kolloid der Schilddrüse verhält sich ähnlich. Da auch die Kerne entfärbt werden, dürfte die Meinung des Autors, „dass keine der bis jetzt angewandten Färbungen in Schnitten ein so übersichtliches Bild von Menge und Lagerung des Amyloids giebt“ kaum gerechtfertigt erscheinen. — Kantorowicz (26) endlich hat in Bestätigung der schon von Hoyer gemachten Bemerkung über die Färbung des Amyloids durch Thionin eine besondere Methode nach dieser Richtung hin ausgearbeitet. Die Schnitte werden 3—5 Minuten mit der Thioninlösung gefärbt und dann in Wasser abgespült; Kerne und Protoplasma erscheinen nun bläulich bis violett, das Amyloid hellblau bis lila. Will man die Präparate konservieren, so darf man nicht Alkohol anwenden, sondern muss die Schnitte auf dem Objektträger mit Fliesspapier abtrocknen und mit Anilinöl-Xylol (2:1) oder Karbol-Xylol (1:3) entwässern, darauf nach Abspülen mit reinem Xylol Einlegen in Damarlack. — Die Präparate liefern recht deutliche, wenn auch nicht so grelle Bilder, wie bei der Gentianaviolettmethode. Doch eignen sie sich wegen der starken Aufhellung und Einfachheit der Konservierung gut zu Dauerpräparaten. — Endlich sei noch eine Methode zur Feststellung des Kalkes erwähnt. Kalk kann bekanntlich mit allen alaunhaltigen Farbstoffen gefärbt werden; besonders eignet sich Alaunhämatoxylin dazu. Neuerdings empfiehlt Leutert (24) folgende Methode, die auch die geringsten Kalkmengen sichtbar machen soll. Färbung der (nicht in Paraffin eingebetteten) Schnitte $^1/_4$ Std. in konzentrierter alkohol. Hämateïnlösung, Auswaschen in Leitungswasser $^1/_4$ Stunde; Nachfärben 5—8 Sekunden in $1^0/_0$ wässeriger Safraninlösung, Abspülen mit Wasser, Differenzieren und Entwässern in Alkohol; Einlegen in Balsam. Die Kerne sind leuchtend rot, der Kalk tiefstahlblau. Nach Präparaten, die ich selbst gesehen, und den beigegebenen Abbildungen zu urteilen, leistet die Methode in der That sehr gute Dienste. Doch soll die Dauerhaftigkeit der Präparate vorläufig noch zu wünschen übrig lassen. —

ad 2. Hier müssen zunächst die Bestrebungen erwähnt werden, die sowohl von normal- wie pathologisch-histologischer Seite ausgehen, die Struktur des Zellkerns und des Zellinhalts zu erforschen. Besondere Methoden sind freilich dazu nur in geringem Umfange angegeben; vielfach hat man sich damit begnügt zu anderen Zwecken angegebene Methoden dem speziellen Zwecke dienstbar zu machen. So kann man namentlich

zur besonderen Färbung der Kernkörperchen fast alle Gemische von basischen und sauren Anilinfarbstoffen, sowie auch kompliziertere Doppelfärbungen (Weigertsche Fibrinfärbung und Vorfärbung mit Karmin) benutzen. Die Methoden zur besonderen Darstellung der feinsten Kernstrukturen (des Linin- und Lantaningerüstes Heidenhains, des Ödematins Reinkes) haben für die pathologische Histologie vorläufig noch wenig Zweck. Einmal wissen wir noch zu wenig von der Morphologie dieser feineren Strukturen, ferner ist die von M. Heidenhain (27) angegebene Modifikation der Biondischen Färbung, die zu diesem Zwecke dienen soll, zu schwierig, um allgemeine Anwendung zu finden. Der zu der besonderen Leistung nötige Säuregrad ist nach der Vorschrift Heidenhains nur schwer zn erreichen, und das neben Orange und Methylgrün in dem Farbengemisch enthaltene Rubin von zu grosser Empfindlichkeit. Einfacher ist die Methode von Reinke (28) — Anwendung einer 6 % Lysollösung — sie ist aber nur anwendbar bei ganz frischen Präparaten, könnte also nur eventuell bei Untersuchung von Geschwulstmaterial oder hei Tierexperimenten angewendet werden. — Unter den zum Studium der Kernteilungen angewandten Methoden sei hier nur auf Flemmings (29) Safranin-Gentiana-Orangefärbung hingewiesen, die zur Differenzierung der Chromatinfäden, der Spindeln und Chromosomen Vorzügliches leistet; ferner auf M. Heidenhains Eisenhämatoxylinfärbung, welche nicht nur in der That eine besonders klare Darstellung der Centrosomen und der übrigen Kernstrukturen erlaubt, sondern für den pathologischen Histologen noch den grossen Vorzug besitzt, dass zur Härtung nicht die Chromosmiumgemische, sondern Sublimat verwendet wird. Freilich ist auch diese Methode (Beizung 1/2—2 Std. in Eisenoxydammoniak, flüchtiges Abspülen mit Wasser, Färbung 1/2—18 Std. in 1/2 % wässeriger Hämatoxylinlösung; Abspülen in Wasser, Differenzierung in der Eisenammoniaklösung) nur an ganz frischen Präparaten anwendbar, wenigstens so weit meine Erfahrungen reichen. — Zum Studium der Protoplasmastrukturen dienen seit längerer Zeit in erster Linie die sauren Anilinfarbstoffe. Aber man muss offen gestehen, dass bei diesen Nachfärbungen mit Eosin, Säurefuchsin etc. nicht viel mehr erreicht wurde, wie ohne Färbungen. Nur in einzelnen Fällen wurden durch Anwendung der Anilinfarbstoffe besondere Teile des Protoplasmas deutlich gemacht, vor allem bei den Mastzellen des Bindegewebes und gewissen Leukocyten, wo teils durch basische Anilinfarben, teils durch Gemische saurer und basischer Farbstoffe gute Erfolge erzielt wurden. Unna (22, 23) hat sich dann weiter besondere Mühe gegeben durch verschiedenartige Färbungen, unter denen das polychrome Methylenblau eine grosse Rolle spielt, das Protoplasma zu färben und diese Versuche haben in der That insofern zu interessanten Ergebnissen geführt, als sie wenigstens teilweise neben den körnigen Sub-

stanzen des Zellinhalts diffus färbbare (flüssige?) Massen nachgewiesen haben oder auch eine feine spongiöse Struktur (Mastzellen mit Hüllplatten) aufdeckten. Die wichtigste Methode zum Nachweis der Protoplasmastrukturen, die auch für pathologische Prozesse von Wichtigkeit ist, bleibt aber jedenfalls die Altmannsche Methode (30), mit der es gelingt, im Inhalt der meisten Zellen mehr oder weniger regelmässig angeordnete Körner und Fasern nachzuweisen. Die Methode ist dabei einfach und kann auch noch bei einigermassen frischem Leichenmaterial angewendet werden. Die Schnitte der im Altmannschen Gemisch fixierten Organe werden mit 20% Anilinwassersäurefuchsin gefärbt und dann kurz mit Pikrinsäurelösung (1 Teil konzentrierte alkoholische Lösung auf 2 Teile Wasser) differenziert. — Im besonderen hat man sich dann neuerdings bemüht die Fasern des Plattenepithels der Haut gut zu färben. Ausser der Altmannschen Methode dienen hierzu die von Kromayer (31) und Beneke (32) angegebenen Modifikationen der Weigertschen Fibrinfärbung. Die Kromayersche Modifikation besteht in einem teilweisen Verdunstenlassen des Wassers vor Anwendung der Entfärbung mit Anilinöl-Xylol, Beneke färbt mit Anilinwassergentianaviolett (10 Teile Anilinöl mit 100 Teile Wasser gemischt und filtriert, zum Filtrat 5—10 Teile konzentrierte wässerige Gentianalösung), lässt dann verdünnte Lugolsche Lösung 1 Minute einwirken und entfärbt nach sorgfältigem Abtrocknen mit Anilinxylol (2 Teile Anilinöl zu 3 Xylol). Die Einwirkung der letzteren Säure lässt sich nicht allgemein bestimmen. Beide Methoden färben in ausgezeichneter Weise die Epithelfasern, die letzte Methode kann man aber fast als eine allgemeine Methode zur Färbung von Fasern bezeichnen, da sie ausser den Epithelfasern Bindegewebs- und elastische Fasern, Knochenfibrillen und Sharpeysche Fasern, Gliafasern und Stützfasern in der Milz färbt. Die Resultate sind freilich, wie mir scheint und wie auch Beneke selbst zugiebt, sehr verschieden; am besten bei den Epithelfasern, für elastische und für Gliafasern scheint sie mir noch recht unsicher zu sein, muss aber freilich namentlich für Gliagewebe, so lange wir eine bessere Methode nicht besitzen, als ein willkommenes Färbungsmittel angesehen werden. —

Wir sind mit dieser Methode bereits zu denjenigen übergegangen, die zur Färbung von Fasern angegeben sind. Hier hat besonders Unna für die Haut eine Reihe von Methoden ausgearbeitet, die es gestatten sollen die verschiedenartigsten, morphologisch von einander schwer unterscheidbaren Fasern zu unterscheiden. Er konnte zunächst durch saures Orcein die elastischen Fasern besonders färben, eine Methode, die nach der Modifikation von Tänzer noch weiter unten näher geschildert werden soll. Dann gelang es ihm durch Doppelfärbungen (Methylenblau, neutrales Orcein oder Wasserblau, Karbolfuchsin) noch eine besondere Art von elastischen

Fasern deutlich zu machen, die sich immer nur mit dem basischen Farbstoff färben und von Unna als basophile Fasern oder Elacin bezeichnet werden. Färbte er ferner mit Methylenblau und einer Mischung von Säurefuchsin und Tannin, so erhielt er innerhalb des kollagenen Gewebes einzelne Schollen und Körner blaugefärbt, wie das Elacin; er betrachtet diese Massen als durch eine Einwirkung des Elacins ausgeprägte kollagene Fasern und bezeichnet sie als Kollacin. Während diese Methoden noch des näheren erprobt werden müssen, können wir die Unna-Tänzersche Methode (34) zur Färbung der elastischen Fasern entschieden als die sicherste der bisher zu diesem Zwecke angegebenen Methoden empfehlen. Freilich ist sie keine universale Methode, da sie die elastischen Fasern in der Lunge nicht zu färben vermag und insofern bietet die Benekesche Methode entschieden mehr; aber für die Haut ist sie durch die Klarheit der Bilder und die Sicherheit, mit der sie eintritt, entschieden äusserst empfehlenswert. Man färbt zunächst Schnitte von Paraffinpräparaten 3—5 Tage in einer Lösung von

Orcein	0,1	g
Alkohol 195 °/o	20	g
Aq. dest.	5	g.

Darauf entfärben in

Acid. muriat. conc.	0,1	g
Alkohol (95 °/o)	20	g
Aq. dest.	5	g.

Die Entfärbung muss unter dem Mikroskop kontrolliert werden; Entwässern in Alkohol, kurzes Einlegen in Nelkenöl; Einschliessen in Kanadabalsam. Die vielen anderen z. T. älteren Verfahren (z. B. von Herxheimer, Mibelli, Wolters, Mauchot) können hier übergangen werden, weil sie meistens viel unsicherer sind wie die Tänzersche Methode oder doch wenigstens nicht so prägnante Bilder geben.

Eine kurze besondere Berücksichtigung verlangen nun noch die speziellen Methoden zur Färbung des Blutes und des Centralnervensystems. Die ersteren sind bekanntermassen grösstenteils durch Ehrlich (35—37) geschaffen worden, welcher durch seine Methoden zuerst die Zellgranula darzustellen lehrte. Er unterscheidet unter den Leukocyten neutrophile, basophile, acidophile (und amphophyle). Zur Darstellung der neutrophilen benutzt er eine Mischung von

gesättigter wässeriger Säurefuchsinl.	5	Teile
konzentrierter Methylenblaul.	1	„
Aq. dest.	5	„

Hierbei werden die acidophilen Zellgewebe rot, die neutrophilen violett. Zur Darstellung der basophilen Zellen können sämtliche basische Anilin-

farbstoffe gebraucht werden; besonders empfiehlt Ehrlich eine gesättigte Lösung von Dahlia in absolut. Alkohol 55 ccm, Eisessig 10—12 ccm, Aq. dest. 100 ccm. Zur Färbung der acidophilen Zellen werden besonders die Triacidlösungen benutzt, welche neuerdings in verschiedener Weise modifiziert worden sind. Legt man, wie das ja vielfach nötig ist, grösseren Wert auf die Verhältnisse der Kerne (Mitosen), so ist die von Ehrlich empfohlene Färbung mit Hämatoxylin-Eosin anzuwenden. Die Ehrlichschen Methoden, welche ja zunächst ausschliesslich für Deckglastrockenpräparate angegeben sind, haben besonders nach der Richtung eine Erweiterung gefunden, dass man die Fixation nicht durch Antrocknung, sondern durch chemische Agentien zu erreichen suchte. Zu diesem Zwecke haben Biondi (38), Spronck u. a. einige Blutstropfen direkt in Osmiumsäure oder Flemmingsches Gemisch einträufeln lassen und dann das Sediment weiter zur Härtung und Einbettung benutzt, um Schnitte des fixierten Blutes vorzunehmen. Andere, wie Nikikoroff (41), Löwit (43), H. F. Müller (45), Römer (44), Gaule, lassen die Fixierungsflüssigkeiten (Flemmingsche Mischung, Osmiumsäure, Sublimat, Hermannsches Gemisch), auf das frische, auf Deckgläser ausgestrichene oder getrocknete Blut einwirken. Die Färbungen, namentlich der Kerne und Kernteilungen, ergeben sehr gute Resultate, bei Osmiumsäurehärtung werden auch die Blutplättchen besonderst gu fixiert. Zur Färbung dienen die verschiedensten Anilinfarbstoffe und Farbengemische. Zur Färbung von Schnitten und Nachweis der Granulationen in den in den Schnitten enthaltenen Leukocyten und Bindegewebszellen haben Biondi (39) und Bergonzini (40) Modifikationen der Ehrlichschen Triacidlösung angegeben, welche sehr gute Dienste leisten. Biondi benutzt gesättigte wässerige Lösungen von Orange, Säurefuchsin und Methylgrün in einer Mischung von 100 Orange auf 20 Fuchsin und 50 Methylgrün; zur Färbung der Schnitte (keine Chrompräparate) verdünnt man einen Teil der gesättigten Lösung mit 60—100 Teile Wasser. Färbung 24 Stunden. Die Methode von Bergonzini hat den grossen Vorzug einfacherer Bereitung und rascher Färbung. Er benutzt Goldorange, Säurefuchsin und Methylgrün, löst je 20 g davon in 100 ccm destilliertem Wasser und mischt dann je zwei Teile der Orange- und Methylgrünlösung mit einem Theil der Fuchsinlösung. Die schwarzbraune Flüssigkeit hält sich lange Zeit und färbt bereits in 2—3 Minuten. Für Schnitte sehr, für Deckglastrockenpräparate weniger zu empfehlen!

Bei der Methode zur Färbung des Centralnervensystems macht sich der Unterschied zwischen den Anforderungen der normalen und pathologischen Histologie am schärfsten bemerkbar. Diejenigen Methoden, die so grosse Fortschritte in der Erkenntnis der normalen Histologie des Nervensystems hervorgebracht haben, die Golgische und die verbesserte Ehrlichsche

Methylenblaufärbung sind für den Pathologen nicht anwendbar, teils deshalb, weil sie, wie die Golgische, launenhaft ist und, wie Weigert betont hat, durchaus nicht alle Nervenfasern sichtbar macht, teils weil beide Methoden nur an ganz frisch konserviertem Material angewendet werden können. Trotz dieser Beschränkung, die der pathologischen Histologie hierdurch gesetzt ist, besitzen wir doch eine ganze Reihe von wertvollen und wichtigen Methoden, die hier in folgender Reihenfolge besprochen werden sollen: 1. Markscheidenfärbung, 2. Achsencylinderfärbung, 3. Ganglienzellfenfärbung, 4. Neurogliafaserfärbung.

1. ad. 1. Die Weigertsche Markscheidenfärbung (46) mit Hämatoxylin hat speziell für das Studium der degenerativen Vorgänge am Nervensystem ganz ausgezeichnete Dienste geleistet. Von verschiedener Seite ist aber noch der Versuch gemacht worden, die Methode zu „verbessern", einmal um das Verfahren zu beschleunigen, 2. um eine vollständigere Entfärbung der übrigen Teile zu erzielen und damit eine Nachfärbung zu ermöglichen. Diesem Zwecke sollen die Methode von Pál (47), Wolters (49), Kultschitzky (48), Kaiser (50) u. a. dienen. Pál vermeidet die Kupferung der Präparate, färbt dann in der Weigertschen Hämatoxylinlösung 1—2 Tage (oder eine Stunde bei Brutofentemperatur), wäscht in Wasser aus, dem 1—3 Lithioncarbonicumlösung zugesetzt ist, differenziert kurze Zeit ($^1/_2$—5 Min.) in einer $^1/_4$prozentigen Lösung von Kali hypermanganicum, und entfärbt die graue Substanz völlig durch Einbringen in eine Lösung von Kali. sulfurosum 1% und 1% Oxalsäurelösung, Abwaschen mit Wasser, Nachfärben mit Karmin. Kultschitzky vermeidet ebenfalls die Kupferung, färbt in einer Lösung von 1 g Hämatoxylin,

2% Essigsäure 100 g,

entfärbt in einer Lösung von Lithion. carbon. gesättigt. Lösung 100 ccm

1% Lösung von Feriumcyankali 10 ccm.

Hauptvorteil soll darin liegen, dass man die Präparate nach der Müllerhärtung lange auswaschen kann und so Chromsalzniederschläge vermeidet. Wolters verfährt ähnlich wie Kultschitzky, taucht nur noch nach der Färbung die Schnitte in Müllersche Flüssigkeit, entfärbt dann nach Pál. Kaiser (50) erreicht durch Färbung in heisser Weigertscher Hämatoxylinlösung die Färbung der Präparate in 25 Minuten. — Ich selbst habe mich nicht davon überzeugen können, dass den eben genannten Methoden wesentliche Vorteile zukommen. Die Pálsche Methode der Entfärbung ist erheblich umständlicher, wie die Weigertsche und sie ist vor allem nach meinen Erfahrungen für Grosshirnschnitte lange nicht so sicher wie die Weigertsche, d. h. sie färbt entschieden weniger Nervenfasern; als Vorteil kann ich nur die Erleichterung der Nachfärbung und die grössere Eleganz und Schönheit der Färbung anerkennen. — Auch die übrigen

Methoden sind nach meiner Meinung durch die Annahme des Pálschen Entfärbungsverfahrens komplizierter, wie die Weigertsche und auch teilweise, wie die von Wolters und Kultschitzky, für das Grosshirn nicht vollkommen sicher. Hat man wirklich das Bedürfnis die ganze Prozedur zu beschleunigen, so empfiehlt es sich, die Kupferung nicht im Stück, sondern an den Schnitten selbst vorzunehmen. Das ist oft sogar auch aus inneren Gründen vorzuziehen, weil man dann abwechselnd Schnitte nach der einen und dann nach einer anderen Methode behandeln kann. Freilich ist es nicht ganz leicht, sich die Maximal- und Minimalzeit der Kupferung hierbei auszuprobieren, aber für gewöhnlich ist nach meinen Erfahrungen die Kupferung von Schnitten bis zu 30 μ in 10 Minuten vollendet, wenn man sie im Paraffinofen (50—55° C.) vornimmt; darauf färbt man Rückenmarksschnitte in der Kälte in 15 Minuten, bei Paraffinofentemperatur in 5—7 Minuten; für Gehirnschnitte sind allerdings auch im Paraffinofen mindestens 3—6 Stunden nötig. Auf diese Weise werden in der That 36—48 Stunden oder mehr gespart und das ganze Verfahren ist sicherer und schneller wie alle anderen Verbesserungsmethoden. — Übrigens kann man auch die für die Weigertsche Färbung bestimmten Gehirn- und Rückenmarkschnitte nach längerer Härtung in Müllerscher Flüssigkeit ruhig einige Stunden in fliessendem Wasser wässern, wenn man nur nachträglich die Härtung in Alkohol im Dunkeln vornimmt. Wir besitzen nur noch eine Methode, die zur Darstellung degenerierter Fasern die Weigertsche an Sicherheit übertrifft, das ist die von Marchi und Algeri (54) eingeführte Methode. Man härtet zunächst 8 Tage bis 3 Monate in Müllerscher Flüssigkeit, bringt dann möglichst kleine Stücke für 5—12 Tage in ein Gemisch von 2 Teilen Müllersche Flüssigkeit und 1 Teil Osmiumsäure, darauf Einbettung und Schneiden. — Die normalen Fasern er scheinen gelb bis bläulich, die entarteten schwarz. Nach Singer und Münzer (55), sowie Redlich (56) beruht diese differente Färbung darauf, dass das normale Myelin mit dem chromsauren Kali eine Verbindung eingeht, welche die Schwärzung durch Osmiumsäure nicht gestattet, während die Zerfallsprodukte des Nervenmarks dieser Verbindung nicht zugänglich sind. Die Methode ist in der That ein äusserst feines Reagens, hat aber für den pathologischen Histologen eine Grenze in der Kleinheit der zur Untersuchung nötigen Stücke, so dass sie eigentlich nur bei experimentellen Arbeiten oder in solchen Fällen Anwendung finden kann, wo die Degenerationsherde schon grob anatomisch hervortreten.

ad 2. Die Methoden zur Färbung der Achsencylinder, die in neuerer Zeit angegeben sind, gestatten zwar keine isolierte Färbung, aber doch gute Sichtbarmachung. Schon lange pflegte man dazu Anilinfarbstoffe und von diesen besonders das Nigrosin zu benutzen. Auch bei den neueren

Methoden spielen die Anilinfarbstoffe die grösste Rolle. Sahli (57) empfahl eine Färbung der in Müllerscher Flüssigkeit gehärteten Objekte erst in Methylenblau, dann in konzentrierter wässriger Säurefuchsinlösung 5 Minuten lang, Differenzierung in durch 1% Ätzkali alkalisch gemachten Alkohol absolutus. Die Färbung soll nach Stroebe namentlich dann gute Resultate geben, wenn man die Vorfärbung mit Methylenblau fortlässt. Stroebe (59) selbst hat eine Methode angegeben, die nach den Abbildungen zu urteilen und auch nach dem, was ich an eigenen Präparaten gesehen habe, gute Resultate giebt. Die Methode schliesst sich an eine von Ciaglinski (58) angegebene eng an. Derselbe benutzte nach Vorfärbung mit Safranin eine halbkonzentrierte wässerige Lösung von Anilinblau. Stroebe färbt dünne Schnitte in einer gesättigten wässerigen Anilinblaulösung 10 Minuten bis 1 Stunde, spült mit Wasser ab und differenziert mit Alkohol, dem 20 bis 30 Tropfen einer 1% Ätzkalialkohollösung zugefügt sind, bis die Schnitte durchsichtig und hellbraunrot erscheinen. Hierauf Übertragen in grössere Mengen destillierten Wassers, wo die Schnitte nach 5 Minuten langem Verweilen eine blaue Farbe annehmen; nun erfolgt die Nachfärbung mit zur Hälfte durch Wasser verdünnter konzentrierter wässeriger Safraninlösung ¼—½ Stunde. Die Achsencylinder und die Neuroglia erscheinen blau, Markscheide und Zellkerne rot. Die Methode leistet namentlich für das periphere Nervensystem mehr, wie andere, auch zeichnet sie sich dadurch aus, dass auch degenerierte Achsencylinder noch tingiert werden. Die Methoden von Schmaus (61) (Anwendung von Urankarmin und black blue) von Wolters (Vanadium Hämatoxylin) und Alt (Kongofärbung) habe ich selbst nicht prüfen können, sie sollen nach Stroebe zur Darstellung der feinsten Fasern nicht ausreichen. Das Gleiche würde dann auch für Mallorys (60) Phosphormolybdänsäurehämatoxylinfärbung gelten, welche nach Schiefferdecker (Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. VIII) weniger scharfe Bilder geben soll als die Woltersche Methode.

ad 3. Zur Färbung der Ganglienzellen wurden früher nur solche Methoden benutzt, welche als Kernfärbungsmittel gelten, da es eben nur darauf ankam, die Kerne sichtbar zu machen. Erst Nissl (51—53) verdanken wir eine Reihe von Methoden, die gerade für die Kenntnis des Baues der Ganglienzellen von grösster Wichtigkeit sind. Zur Härtung benutzt er Alkohol (96—98%); besser noch scheint nach v. Lenhossék 10% Formalinlösung zu sein, worin die Stücke 2 Tage verweilen, noch auf ca. 2 Tage in Alkohol gelangen und dann eingebettet werden. Die Färbung geschieht 1. mit Magentarot. In einer konzentrierten erhitzten wässerigen Magentarotlösung, die vor dem Gebrauche zu filtrieren ist, bleiben die Schnitte einige Minuten, werden dann nach Erkalten der Lösung abgespült und in Alcohol. absolut. einige Minuten entwässert. Aufhellen in Nelkenöl und

Einbetten in Kanadaablsam. Komplizirter ist die Färbung mit Methylenblau. Als Färbungsflüssigkeit dient:

Methylenblau 3,75
ventian. Seife 1,75
Aq. dest. 100,0

Erwärmen der Schnitte in der Farblösung, bis Bläschen platzen. Auswaschen in einer Mischung von 1 Teil Anilinöl auf 10 Alcohol. absol. Abtrocknen der Schnitte, worauf man Origanumöl auftropfen fässt und dieses wieder mit Benzin entfernt, darauf Einlegen in Benzinkolophonium. — von Lenhossék (63) empfiehlt 5 Minuten lange Färbung in konzentrierter Thioninlösung, Abspülen in Wasser, Differenzierung in 96 % Alkohol 9, Anilinöl 1 Teil, Abtrocknung, Aufhellung in Oleum cajeputi, Entfernen desselben mit Benzin, Einlegen in Benzinkolophonium. — Bei diesen Methoden erscheinen die Kerne der normalen Zellen nur blass gefärbt, die Kernkörperchen deutlich; im Protoplasma sieht man in ungefärbter Grundmasse eingebettet derbe stark chromophile Schollen und Körner, die in Bezug auf Grösse und Dichtigkeit sowohl nach der Tierart, wie auch nach dem physiologischen Zustand der Zelle Schwankungen unterworfen sind. Auch bei Anwendung anderer Anilinfarbstoffe — ich kann Sahlis Boraxmethylenblaulösung besonders dazu empfehlen — sind diese Protoplasmastrukturen wahrzunehmen. Der eminente Vorteil der Nisslschen Färbung soll darin bestehen, dass nur bei völliger Intaktheit der Zelle die beschriebene Art der Färbung eintritt. Sowohl an den Körnern wie an dem Zellinhalt sind allein schon durch Abweichung vom tinktoriellen Verhalten pathologische Erscheinungen nachweisbar; besonders aber können auch Änderungen in der scholligen und spindeligen Struktur des färbbaren Anteils des Ganglienzellenplasmas, vor allem körniger Zerfall, wesentlich erst mit dieser Methode erkannt werden. — (Vgl. Nissl, Ctbl. f. Nervenheilkunde. Jan. 1895.)

ad 4. Zur Färbung der Neuroglia eignen sich zwar auch Anilinfarbstoffe, aber ohne dass es gelingt scharfe Bilder zu erreichen und vor allem ohne dass eine Darstellung der feinsten Fasern erreicht würde. Das Ideal einer Gliafärbung würde natürlich eine solche sein, welche eben nur das Gliagewebe färbt. Das ist nicht erreicht bei Anwendung der Golgischen Methode und der von Stroebe jüngst mitgeteilten modifizierten Malloryschen Phosphormolybdänsäure-Hämatoxylinfärbung[1]), welche ja oft ganz schöne Bilder darbietet, bei den feinsten Fasern aber eine Verwechslung mit Achsencylindern nicht sicher vermeiden lässt[2]). Dem Ideal

---

1) Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 855.

2) Wenn natürlich, wie in dem von Stroebe demonstrierten Gliom Achsencylinder gar nicht daneben vorhanden sind, giebt die Methode sehr gute Bilder.

nähern sich bis jetzt nur die Benekesche Faserfärbungsmethode, die wenigstens im Gehirn und Rückenmark von faserigen Substanzen nur die Gliafasern färbt, und vor allem die Weigertsche, leider noch nicht genauer mitgeteilten Methode. Nach den mir bekannten Präparaten Weigerts wird mit seiner Methode (Beizung mit Metallsalzen, die eine organische Säure enthalten; Färbung nach dem Prinzip der Weigertschen Fibrinfärbung) doch noch viel mehr erreicht, als mit der Benekeschen Methode, die mir selbst wenigstens nur ungleichmässige Präparate geliefert hat, namentlich passierte es öfter, dass in den centraleren Partieen der Schnitte nur die gröberen Fasern gefärbt waren, während allerdings in den peripheren Teilen ausgezeichnete Bilder erzielt wurden. Auch möchte ich das Prinzip der Benekeschen Modifikation, wobei zuerst überfärbt und dann unvollkommen entfärbt wird, für wenig geeignet halten, eine sichere Methode zu gewährleisten. Übrigens beeinträchtigten diese Mängel nicht die Anwendbarkeit der Benekeschen Methode, so lange wir nicht im Besitze der besseren und sicheren Weigertschen sind. Allerdings muss man, wenn es sich um die Beurteilung von Schwund der Gliafasern handelt, dann sehr vorsichtig sein. Hoffen wir, dass sich Weigert bald entschliesst, seine so vorzügliche Methode zu veröffentlichen.

II.

ALLGEMEINE PATHOLOGIE DES KREISLAUFS.

A.

Allgemeine Kreislaufstörungen.

Von

F. Martius, Rostock.

Die grossen, prinzipiellen Gegensätze, die die medizinische Wissenschaft unserer Tage durchziehen, kommen auch in der Lehre von der Pathologie des Kreislaufs zum scharfen und prägnanten Ausdruck. Für ein eingehendes Studium der treibenden Kräfte, die auf diesem Gebiete der Forschung um die Herrschaft ringen, trifft es sich günstig, dass die Hauptgegensätze, um die es sich gegenwärtig handelt, in zwei bekannten Forschern eine gewissermassen persönliche Ausprägung erhalten haben. Unter diesem Gesichtspunkte gewinnt der zwischen S. von Basch und O. Rosenbach kürzlich durchgeführte Streit über „Die Grundlagen der Lehre vom Kreislaufe" [Rosenbach (2. b.)] eine Bedeutung, die weit über das Persönliche, weit über die Frage hinausreicht, wer im einzelnen Recht hat oder wer der geistreichere und elegantere Fechter ist. Predigt doch der eine (O. Rosenbach) mit nicht geringer agitatorischer Kraft nicht mehr und nicht weniger als die völlige Umkehr von dem bisher allein seligmachendem Wege des streng exakten pathologisch-anatomischen und experimentellen Empirismus, der schon solange — zu ihrem Schaden — die klinische Medizin beherrscht habe, zur unbefangenen und durch die Erfahrungen des Tierexperimentes nicht getrübten Krankenbeobachtung. Kein Wunder, dass der andere (S. v. Basch), dem das Experiment an

Modell und Tier, das A und O aller Wissenschaft vom Kreislauf ist, nicht genug vor dem reissenden Strudel der Rhetorik seines Gegners zu warnen weiss, der — alle exakten Schranken durchbrechend — die Medizin wieder in nebelhafte Spekulationen aufzulösen im Begriff stehe.

Es kann unmöglich Aufgabe eines kurzen Referates sein, diesen Gegensatz kritisch bis ins einzelne zu verfolgen. Nur soviel mag angedeutet werden, dass keiner der beiden Forscher, grade weil sich jeder auf das extremste Ende seines Standpunktes stellt, von Übertreibungen und Einseitigkeiten ganz frei sein dürfte. Die klassische, dem modernen Standpunkt entsprechende Pathologie des Kreislaufs ist eben noch nicht geschrieben. Nur das ist sicher, wer sie schreiben will, der muss beider Werke, die nüchtern-exakte Darstellung der Kreislaufsexperimente von Baschs (1) sowohl, wie das ideenreiche, überall den denkenden Leser anregende, überall den feinen klinischen Beobachter zeigende, aber oft nicht ganz klare, wenigstens in einer etwas dunklen Sprache geschriebene Lehrbuch Rosenbachs — er muss sie beide genau gelesen und gründlich studiert haben.

Etwas genauer besprochen und kritisch beleuchtet soll im folgenden zunächst ein Punkt werden, der ebenfalls zwischen den genannten beiden, typischen Gegnern kontrovers ist, dessen Klarstellung aber im allgemeinsten medizinischen Interesse liegt. Es ist das die Lehre von der Kompensation und den Kompensationsstörungen. Es droht, in diese Lehre eine heillose Begriffsverwirrung einzureissen, der im Interesse klaren, klinischen Denkens nicht energisch genug entgegengetreten werden kann [1]).

In diesem Falle ist es von Basch, von dem der Angriff auf die klinisch allgemein angenommene Kompensationslehre ausgeht. Rosenbach steht hier mehr auf dem Verteidigungsstandpunkte. Auch er legt dieser Lehre eine grosse Wichtigkeit bei und meint, dass sie der Kampfplatz sei, auf dem die beiden gegensätzlichen Anschauungen über die Kreislaufsprinzipien, die er die statisch-mechanische und die dynamische nennen möchte, ihre Entscheidungsschlacht schlagen müssten.

Im Gegensatze dazu will es dem Referenten jedoch scheinen, als ob hinsichtlich gerade der Kompensationslehre es sich weniger um tiefergehende sachliche Differenzen, als vielmehr um unklare Begriffsbestimmungen und unsichere Begriffsumgrenzungen handele.

Um das klar zu stellen, ist es unerlässlich, etwas weiter auszuholen und die verwandten Begriffe der Reservekraft, der Accommoda-

---

[1]) Dabei dürfte die Besprechung gerade der Kompensationslehre an dieser Stelle um so mehr gerechtfertigt erscheinen, als die wichtigsten der weiterhin zu besprechenden neuesten Arbeiten aus dem Gebiete der Herzpathologie (Romberg, Krehl, Rieder, Sack, Radasewsky etc.) unmittelbare Beziehung zu diesem Gegenstande haben und mehr oder weniger denselben Standpunkt der Beurteilung erfordern.

tions- und Regulationsvorrichtungen genau zu definieren und von dem der Kompensationsvorgänge abzugrenzen. Es wird sich dann zeigen, wie weit von Basch im Recht ist, wenn er sich von vornherein gegen den Vorwurf verwahrt, dass er blosse Wortfechterei treibe, indem er lediglich statt des geläufigen Ausdruckes Kompensation den minder geläufigen Ausdruck Accommodation einführe.

Wir gehen bei unserer Betrachtung zweckmässigerweise von einer Thatsache aus, die unbestritten ist, weil sie täglich und stündlich durch die Erfahrung bewiesen wird, von der Thatsache, dass unsere Körperorgane nur selten und ausnahmsweise die maximalen Leistungen vollführen, deren sie — wenn auch nur auf kürzere Zeit — fähig sind. Das gilt von der gestreiften Körpermuskulatur ebenso, wie von der glatten Organmuskulatur, ebenso von dem secernierenden Drüsenepithel, wie von dem absorbierenden Epithel der Verdauungswege. Der normale Magen eines gesunden Menschen, der längere Zeit bei karger Kost nur geringe Leistung vollführte, ist, wenn es sein muss, plötzlich einer gewaltigen Mahlzeit gewachsen: Seine Drüsen sondern — man möchte sagen ohne Besinnen — die kolossale Salzsäuremenge ab, die zur Absättigung der gebotenen Eiweissaffinitäten nötig ist und seine motorische Kraft erweist sich der plötzlich gesteigerten Aufgabe gegenüber als sufficient. Die ausnahmsweise stattfindende Zufuhr einer enormen Flüssigkeitsmenge — sagen wir von fünf oder mehr Liter Bier — setzt weder den absorbierenden Darm, noch die secernierenden Nieren in Verlegenheit. Sie bewältigen die Mehraufgabe in kürzester Frist. Während unsere gewöhnliche Atemgrösse 500 ccm Luft beträgt, besitzen wir eine vitale Kapazität von 3000, d. h. wir können mit jedem Atemzuge, wenn es darauf ankommt, das Sechsfache der Luftmenge bewegen, die einen gewöhnlichen Atemzug in der Ruhe ausmacht. Wenn all unsere Organe, wenn unser ganzer Organismus fortwährend und dauernd mit Volldampf arbeiteten, dann ständen wir täglich und stündlich an der Grenze unserer Leistungsfähigkeit. Nur eine kleine Steigerung der Ansprüche und der Kessel würde platzen! Es steht nun offenbar nichts im Wege, wenn wir die unter den Verhältnissen des normalen Geschehens nicht in Anspruch genommene, aber jederzeit disponibele Kraft eines Organs — ganz allgemein — als seine Reservekraft bezeichnen.

Auch der Cirkulationsapparat verfügt selbstverständlich über eine derartige Reservekraft. Freilich ist damit über die Art dieser Kraft noch nichts ausgesagt. Es handelt sich zunächst um nichts anderes, als um einen sehr bequemen Ausdruck zur Bezeichnung der Thatsache, dass unser Cirkulationsapparat weit grösseren Anforderungen gewachsen ist, als für gewöhnlich — während körperlicher Ruhe oder mässiger, in keiner

Weise anstrengender Bewegung — an denselben gestellt werden. Dieser Terminus technicus erweist sich auch als sehr bequem, um den Effekt der Gewöhnung an grössere Leistung, z. B. des Trainings, zu bezeichnen. Wer im Gebirge zu steigen beginnt, ist mit seiner Reservekraft bald zu Ende. Durch den Training steigert er allmählich die Leistungsfähigkeit des Cirkulations- und Respirationsapparates — er gewinnt an Reservekraft. Zu Ende des Trainings braucht er in der Ruhe nicht mehr Kraft als vorher, aber die für aussergewöhnliche Leistungen disponible Leistungsfähigkeit seiner Organe ist gewaltig gewachsen.

Gehen wir nun diesem Prozess etwas näher auf den Grund, so erhebt sich die Frage, worin denn eigentlich die Reservekraft besteht. Ersichtlicherweise ist dieselbe nicht für alle Organe die gleiche. Die Reservekraft des Herzens kann qualitativ nicht dieselbe sein, wie die der Nieren. Offenbar handelt es sich also in erster Linie um die für jedes Organ spezifische Leistung. Hier Kontraktion der Muskelfaser, da Sekretion der Drüsenzelle. Jedes einzelne spezifische Element eines Organs ist eben je nach den gestellten Anforderungen, einer grösseren oder geringeren Leistung — sei sie Zusammenziehung oder Absonderung — fähig. Die Summe aller Einzelleistungen ist die Gesamtarbeit des Organs. Das Herz beispielsweise muss im Stande sein, um plötzlich einsetzende grössere Widerstände zu überwinden, sich mit grösserer Kraft zu kontrahieren, als vorher. Das Herz passt die Kraft, mit der es sich zusammenzieht, den zu überwindenden Widerständen oder, mit anderen Worten, der zu leistenden Arbeit an. Es ist das grosse Verdienst Rosenbachs, experimentell zuerst bewiesen zu haben, dass dem wirklich so ist. (cfr. 2a S. Die betreffenden Versuche werden als bekannt vorausgesetzt). Bei dieser Gelegenheit hat Rosenbach zuerst den Begriff der Reservekraft geschaffen. Der letztere bedeutet also in diesem speziellen Falle nichts anderes, als — im Sinne unserer allgemeinen Definition — die kurze und prägnante Bezeichnung der Thatsache, dass dem Herzmuskel plötzlich eintretenden grösseren Anforderungen gegenüber Energieen zu Gebote stehen, die vorher nicht ausgenutzt wurden, die ihn aber im gegebenen Moment befähigen, sich mit seiner Kontraktionsgrösse der neuen Arbeitsgrösse anzupassen. Die Reservekraft befähigt also das Herz, sich wachsenden Arbeitsansprüchen zu „accommodieren“.

Wie man sieht, sind das Ausdrücke, die einen thatsächlichen Vorgang lediglich auf die einfachste Weise beschreiben. Wie diese Anpassung, diese „Accommodation“ zu Stande kommt, darüber ist noch nichts präjudiziert. Es ist an sich möglich, dass der Herzmuskel unmittelbar auf den grösseren Reiz mit einer stärkeren Zusammenziehung antwortet, es

ist aber an sich ebenso möglich, dass sich ein nervöser Übertragungsapparat einschiebt[1]). Der letztere würde aber immer nur als Auslösungsapparat für die Aktivierung der Reservekraft dienen. Es ist nicht unnütz, das besonders hervorzuheben. v. Basch sagt nämlich, um den Begriff der Reservekraft ad absurdum zu führen, folgendes:

„Sehr häufig sieht man nach Zerreissung der Aortenklappen den arteriellen Blutdruck nicht, wie zu erwarten ist, sinken, sondern sich gleich bleiben und sogar steigern. (Es ist das der eben erwähnte Rosenbach-sche Versuch. Ref.) Das hat zur Aufstellung einer besonderen Theorie Veranlassung gegeben, der Theorie der sogenannten Reservekraft des Herzens. Diese Reservekraft sollte bei Klappenfehlern den Verlust ausgleichen, den derselbe mit Bezug auf die Gefässfüllung hervorruft. Diese Reservekraft, die den Aortendruck bei Insufficienz der Aortenklappen im Tierversuch nicht absinken lässt, die selbst noch ein Übriges zu thun vermag, d. h. ihn in die Höhe treibt, ist aber nichts anderes, als die Wirkung der früher erwähnten Reizung der sensiblen Nerven des Herzens". Das Missverständnis liegt klar auf der Hand. Die Reizung der sensiblen Nerven leistet doch nicht die mechanische Mehrarbeit. Sie löst dieselbe höchstens aus. Und wenn v. Basch fortfährt: „Wenn man den Versuch nur vorsichtig genug anstellt, so dass diese Reizung möglichst vermieden wird, dann stimmt er auch vollständig, wie die früheren mit dem Modellversuch, d. i. es sinkt, allerdings nicht in hohem Grad, der Druck sowohl in der Arterien als in den Venen" — so spricht doch das erst recht für die Auffassung Rosenbachs. Die Reservekraft des Herzmuskels ist eben da und nur von der Grösse des Reizes hängt es ab, ob sie vollständig oder unvollständig in Aktion tritt. Nebenbei beweist dieses Beispiel recht eklatant, wohin es führt, wenn man am Tierversuch lediglich „erwartet", was der Modellversuch zeigt. Ein so überaus scharfsinniger Mann, wie Herr von Basch, hätte sonst wohl kaum den Funken, der das Pulver zum Explodieren bringt mit der lebendigen Kraft des Geschosses verwechseln können.

Nach dem bisher Erörterten ist die — gleichviel auf welchem Wege

---

[1]) Die letztere Annahme (reflektorische Vermittlung durch einen nervösen Apparat) erfreute sich bis vor Kurzem allgemeinster Anerkennung. Neuerdings ist die von physiologischer Seite schon längst aufgestellte Hypothese von der Automatie des Herzmuskels durch Krehl und Romberg auch in die klinische Medizin hineingetragen worden. Folgender Passus, der sich bei diesen Autoren findet (4. S. 92) mag hier Platz finden. Der Herzmuskel „ist nicht nur der automatische Motor des Kreislaufs. Er vermag sich auch verschiedenen Ansprüchen an seine Kraft selbstthätig in vollendeter Weise anzupassen. Die Überwindung gesteigerter Widerstände, die Austreibung vermehrter Füllungen, also z. B. auch die Kompensation von Klappenfehlern beruht auf der Mehrarbeit, welche der Herzmuskel verrichtet, ohne durch nervöse Einflüsse dazu angeregt zu sein."

erfolgende — Aktivierung der Reservekraft des Herzens ein Accommodationsvorgang. Dem wird sich, ohne der Sprache Gewalt anzuthun, kaum widersprechen lassen. Die Anpassung (Accommodation) des Herzmuskels an wachsende Arbeitsanforderungen kann besten Falls genau soweit gehen, als seine Reservekraft reicht. Ein trainiertes, d. h. durch Übung mit einem grösseren Mass von Reservekraft ausgestattetes Herz vermag sich höheren Anforderungen zu accommodiren als ein untrainiertes Herz u. s. w.

Aber damit ist die Sache, soweit es sich um physiologische Verhältnisse handelt, und nur von solchen war bisher die Rede, noch keineswegs erledigt. Bei wechselnden Ansprüchen an das Cirkulationssystem kommt nicht bloss das Herz in Betracht, auch das Verhalten der Gefässe, ja selbst das des Atmungsapparates ist für die Erhaltung des Blutkreislaufes von Wichtigkeit. Wenn der Druck in einem Gefässgebiet steigt, kann er auf reflektorischem Wege, in einem anderen entsprechend sinken, um dem Herzen seine Arbeit zu erleichtern. Einrichtungen derart bezeichnet man wohl am besten als Regulationsmechanismen des Organismus.

Rieder (9, S. 48) sagt in seiner eben erschienenen, wichtigen Arbeit: Zur Kenntnis der Dilatation und Hypertrophie des Herzens etc.: „Die Regulierung des Blutdruckes, welcher abhängig ist einerseits von der Blutmenge, die der linke Ventrikel in die Aorta wirft, und andererseits von dem Widerstande, den das Blut im Aortensystem findet, geht rasch von statten infolge der innigen Beziehungen, die unter den Nervencentren in Medulla, Rückenmark und Gefässen bestehen. Die erregende und erschlaffende Wirkung auf die Gefässmuskeln und somit auf die Weite der Gefässe behufs Erhaltung des Blutdrucks auf der vitalen Höhe vollzieht sich in der promptesten Weise." (Kurz vorher bezeichnet Rieder freilich — wohl von Basch folgend — denselben Vorgang als Kompensation. Dass und warum das sprachlich unglücklich ist, wird weiter unten erörtert werden.) Über derartige Regulationsmechanismen verfügt nun der Organismus in recht ausgiebiger Weise. Erinnert sei noch an die bekannte Thatsache, dass und wie die Atmung die Herzarbeit günstig beeinflusst und umgekehrt. Es entspricht durchaus dem natürlichen Sprachgefühl, wenn man sagt, dass Respiration und Cirkulation sich gegenseitig „regulieren".

Pathologische Störungen dieser regulatorischen Vorrichtungen können die schwersten Schädigungen der Gesundtheit, ja den plötzlichen Tod herbeiführen. [Das Nähere bei Rieder (9, S. 48)].

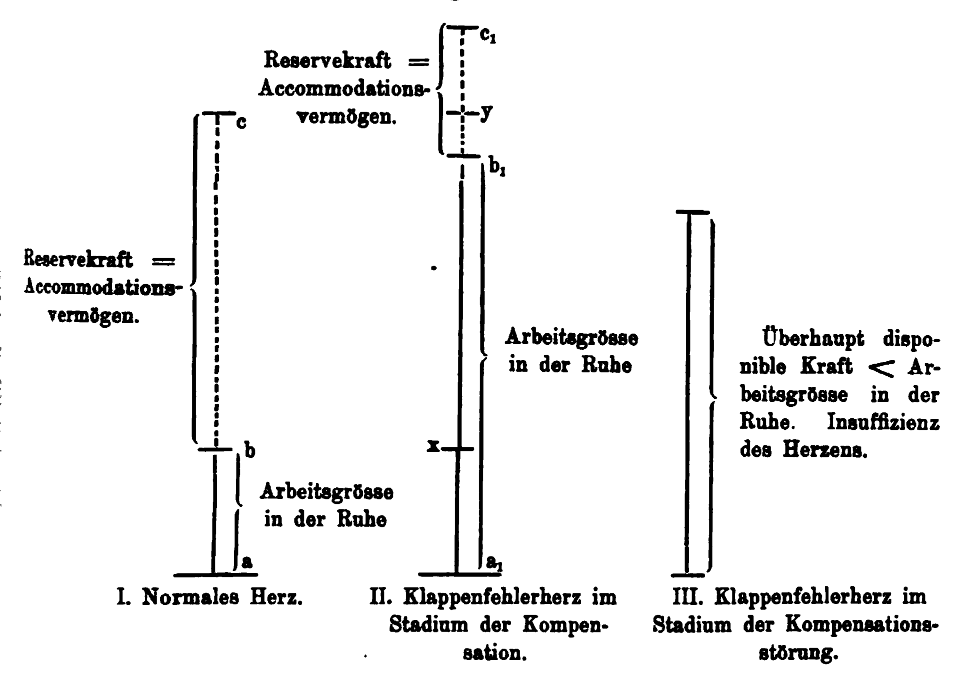
Es wird sich kaum leugnen lassen, dass die Ausdrücke Reservekraft, Accommodation, Regulation in dem erörterten Sinne inhaltlich klar und dabei fest umgrenzt sind. Bezieht man den Ausdruck Reservekraft auf den ganzen Cirkulationsapparat, so versteht man darunter ganz allgemein die Summe der verschiedenen, latenten (für ge-

wönlich nicht in Anspruch genommenen) Kräfte, die dem Organismus einerseits zur Leistung aussergewöhnlicher Aufgaben, andererseits zum Ausgleich eintretender Störungen zu Gebote stehen. Die Accommodationsfähigkeit des Herzmuskels an höhere Aufgaben (Überwindung grösserer Widerstände), gehört also ebenso hierher, wie das Spielenlassen der mancherlei Regulationsmechanismen, über die der Kreislaufsapparat durch Vermittlung des Nervensystems verfügt. Spricht man dagegen im engeren Sinne von der Reservekraft des Herzens, so kann damit nur die Fähigkeit des Herzmuskels gemeint sein, sich direkt oder reflektorisch durch Vermehrung der Zahl oder der Energie der Zusammenziehungen, grösseren Arbeitsanforderungen anzupassen. In diesem letzteren Sinne ist die Reservekraft des Herzmuskels genau so gross wie seine Accommodationsfähigkeit an die Überwindung grösserer Widerstände. Die Reservekraft des Cirkulationsapparates überhaupt ist grösser. Es kommen noch die Kräfte hinzu, die durch die Regulationsvorrichtungen mobil gemacht werden.

Was bedeutet nun demgegenüber der Ausdruck Kompensation? Compensare heisst: „mit einem anderen gleichsam aufwägen = ausgleichen, gegeneinander aufrechnen, es ersetzen". (Georges, Schulwörterbuch.) Der Ersatz aber ist die Gegenleistung für etwas Verlorenes oder für eine Beschädigung. Es ist daher durchaus sprachlich korrekt, wenn klinisch der Ausdruck Kompensation ausschliesslich für den Ausgleich pathologischer Störungen gebraucht wird. Ein gesunder Organismus accommodirt sich den wechselnden Anforderungen des Lebens. Er gebietet über Regulationsmechanismen, die es gestatten, den vorhandenen Kraftvorrat zur richtigen Zeit an der richtigen Stelle zu verwerten. Das sind physiologische Vorgänge. Dieselben reichen aber nicht aus, sobald ein dauernder Schaden angerichtet, etwa ein Ventil defekt geworden ist. Dann muss der Schaden repariert oder für Ersatz, für Kompensation gesorgt werden. Die klinische Medizin sieht diesen dauernden Ausgleich des Schadens, den ein Klappenfehler des Herzens anrichtet, bekanntlich im wesentlichen in der Hypertrophie des Herzmuskels. Kompensatorische Hypertrophie des Herzmuskels bei Klappenfehlern ist also der sprachlich vollkommen richtige und sehr verständliche Ausdruck für die Erfahrungsthatsache, dass der Ausfall an Leistungsfähigkeit, den der Klappenfehler mit sich bringt, durch die Hypertrophie und damit durch die dauernde Kraftzunahme des Muskels bis zu einem gewissen Grade ersetzt wird.

Diese Definition, die die Bedeutung des Begriffes kompensatorische Hypertrophie gewissermassen nur in seinen gröbsten Umrissen wiedergiebt, genügt jedoch noch nicht, um das Wesen des Vorganges, um den es sich handelt, ganz zu verstehen. Wir wollen es versuchen, den letzteren durch

eine einfache graphische Darstellung bildlich wiederzugeben. Eine aufmerksame Betrachtung dieser Diagramme wird, wie wir hoffen, das Prinzip, um das es sich handelt, leichter und schneller verständlich machen, als noch so viele Worte. Wenn es sich dabei zeigt, dass Wort und Sache gut sich decken, dass also die klinisch üblichen Ausdrücke sprachlich richtig gewählt sind, um thatsächlich zu beobachtende Vorgänge auf die einfachste und verständlichste Weise zu beschreiben, dann wird man eine derartige Terminologie trotz des Widerspruches eines hervorragenden Forschers auch in Zukunft weiter gebrauchen.



I. Normales Herz. II. Klappenfehlerherz im Stadium der Kompensation. III. Klappenfehlerherz im Stadium der Kompensationsstörung.

In den vorstehenden Diagrammen bedeuten die Ordinatenwerte Arbeitsgrössen des Herzmuskels. Während dem Muskel des gesunden Herzens (s. Diagramm I) die maximale Kraft a c zu Gebote steht, arbeitet es gewöhnlich (in der Ruhe) nur mit der Kraft a b. Die Kraft b c ist die Reservekraft, die das Herz befähigt, sich auch grösseren Arbeitsleistungen anzupassen.

Wird nun ein grosser Klappendefekt gesetzt, so wächst (s. Diagramm II) die Arbeitsgrösse in der Ruhe plötzlich um den Wert x b_1. Trotz dieser enormen Mehrforderung an Arbeitskraft wird der Muskel nicht insufficient. Denn die neue Arbeitsgrösse liegt noch innerhalb des Bereichs seiner maximalen Leistungsfähigkeit (a_1 b_1 < a c). Der Muskel accommodiert sich dem neuen Zustande durch Mobilmachung seiner Reservekraft (Rosenbach scher Versuch). Aber das wäre, wenn weiter nichts geschähe, ein

auf die Dauer nicht haltbarer Zustand. Lediglich der geringe Wert $y\,b_1$ bliebe für Steigerung der Leistung übrig. Das Herz würde auch in der Ruhe dauernd mit nahezu maximaler Kraft arbeiten. Jede den geringen Wert $y\,b_1$ überschreitende Mehrleistung (Gehen, Treppensteigen) bringt das Herz an die Grenze seiner Leistungsfähigkeit; es tritt Herzklopfen, Atemnot (Anstrengungsdyspnoe) u. s. w. auf. Aber das dauert nicht lange. Allmählich wächst die Leistungsfähigkeit. Die Anstrengungen, die noch vertragen werden, ohne Dyspnoe auszulösen, werden immer grösser: das Herz hypertrophiert. Schliesslich wird ein neuer dauernder Zustand erreicht. Das hypertrophierte Herz besitzt nunmehr die maximale Kraft $a_1\,c_1$. Entsprechend der Volumzunahme seiner Muskulatur ist es also absolut genommen um die Grösse $y\,c_1$ stärker geworden, als zuvor. Gleichwohl ist es relativ leistungsunfähiger, denn seine Reservekraft ist viel geringer als die des gesunden Herzens. Seine Anpassungsfähigkeit an äussere Arbeitsanforderungen ist dauernd gesunken[1]).

Für den geschilderten Vorgang, der das klappendefekte und anfänglich insufficiente Herz allmählich befähigt, sich wieder in grösserer Breite den wechselnden Anforderungen des Lebens anzupassen, für diesen Vorgang bedürfen wir einer besonderen, kurzen Bezeichnung. Man nennt ihn Kompensation (Ersatz der verloren gegangenen oder besser: schon für die Ruhe in Anspruch genommenen Reservekraft) und erreicht wird dieser Ersatz im wesentlichen durch Hypertrophie der Muskulatur. Man sieht, wie ausserordentlich prägnant die klinisch längst eingebürgerten Bezeichnungen auf die thatsächlichen Verhältnisse passen. Ein Herz mit gut kompensiertem Klappenfehler verhält sich bis zu einem gewissen Grade wie ein normales Herz. Es besitzt ein gewisses Mass an Reservekraft, die es befähigen, sich den den gewöhnlichen Anforderungen des Lebens entsprechenden, über die Ruhe hinausgehenden, Mehrleistungen zu accommodieren. Und doch ist es wesentlich schlechter daran, als das gesunde. Die Grenzen seiner Leistungsfähigeit sind viel enger gezogen. Den Strapazen eines Feldzuges ist es nicht gewachsen. Trotz der Hypertrophie und der durch dieselbe bedingten Vergrösserung seiner absoluten Kraft, ist seine Accommodationsbreite wesentlich verringert, weil die für die blosse Erhaltung des Kreislaufes an sich nötige Kraft (die Arbeitsgrösse in der Ruhe) durch den Klappenfehler so enorm gewachsen ist.

So klar die Verhältnisse sachlich liegen — auch Rosenbach vergreift sich ihnen gegenüber wenigstens im Ausdruck. Er unterscheidet

---

[1]) Wie ersichtlich, ist von den Regulationsmechanismen, die dem ganzen Cirkulationsapparate zu Gebote stehen, in diesen Diagrammen völlig abgesehen. Es handelt sich lediglich um die Reservekraft des Herzens im engeren Sinne, die nach der obigen Definition mit seiner Anpassungsfähigkeit an gesteigerte Arbeitsleistungen identisch ist.

(2a S. 16) genau in dem bisher erörterten Sinne zwischen Leistungserhöhung durch Verstärkung der Schwingung jedes einzelnen Elementes aus den Vorräten (latente Reservekraft), d. h. also durch Aktivierung von Reserveelementen und zwischen Leistungserhöhung durch Anhäufung grösserer Vorräte von Spannkraftmaterial (Hypertrophie) und durch verstärkte Bildung von parater Energie. „Den ersten Vorgang nennen wir Kompensation (temporäre Anpassung), den zweiten Accommodation d. h. dauernde Anpassung an vermehrte (oder verminderte) Leistung". Es braucht nicht noch einmal hervorgehoben zu werden, dass die Sache sich gerade umgekehrt verhält. Bis jetzt hat noch jeder Kliniker (nur mit Ausnahme von Baschs, den Rosenbach eben bekämpfen will) die dauernde Anpassung an die geforderte Mehrleistung durch Anhäufung grösserer Vorräte von Spannkraftmaterial (Hypertrophie) als Kompensation bezeichnet.

Und nun zum Begriff der Kompensationsstörung. Jedes Herz, das normale wie das klappenkranke, kann insufficient werden. Es wird insufficient, wenn jeweils die Anforderungen die maximale Leistungsfähigkeit überschreiten. Dieser Zustand muss um so leichter eintreten, je geringer die dem Herzen zu Gebote stehende Accommodationsbreite ist. Ein Blick auf unser Diagramm lässt erkennen, dass und warum das kompensierte Klappenfehlerherz leichter und früher insufficient wird, wie das klappengesunde Herz. Die Reservekraft des klappenkranken Herzens ist eben trotz der Hypertrophie eine so geringe, dass — bei den wechselnden Anforderungen des Lebens — schliesslich immer ein Moment kommt, wo sie versagt. Jeder längere Zeit maximal, oder nahezu maximal arbeitende Herzmuskel erschöpft sich. Das passiert dem Klappenfehlerherzen viel leichter und schneller, als dem normalen, weil es — eben wegen seiner stark verringerten Accommodationsbreite — viel öfter maximal oder nahezu maximal zu arbeiten gezwungen ist. Dann sinkt die Herzkraft bis auf das oder gar bis unter das zur blossen Erhaltung des Kreislaufs in der Ruhe nöthige Mass. Graphisch dargestellt (s. Diagramm Nr. III), ist die durch den Kompensationsvorgang gewonnene Reservekraft wieder verloren gegangen. Ist dieser Zustand — wie so häufig — ein nur vorübergehender (der erschöpfte Herzmuskel erholt sich wieder), so nennt man ihn Kompensationsstörung. Bleibt er dauernd, bezügl. endet er mit dem völligen Versagen der Herzthätigkeit, so heisst er zweckmässigerweise Kompensationsverlust.

Auch diese Bezeichnungen erweisen sich bei näherem Zusehen als durchaus zweckentsprechend und sachgemäss. Wenn ein klappen- und muskelgesundes Herz durch akute Überanstrengung oder infolge einer schweren, fieberhaften Erkrankung (Typhus, Pneumonie) versagt, so spricht

kein Mensch von Kompensationsstörung, sondern nur von Insufficienz schlechthin. Wenn dagegen ein Kranker mit einer Aorteninsufficienz, die ihn bisher in keiner Weise beruflich gehindert hat, hochgradige Atemnot schon in der Ruhe, Ödeme, Pulsarythmien etc. bekommt, so bezeichnen wir diese ätiologisch besondere und scharf gekennzeichnete Form der Herzinsufficienz als Kompensationsstörung. Wir bringen mit dieser Bezeichnung kurz und klar die Thatsache zum Ausdruck, dass es sich eben um ein Herz im Sinne des Diagramms Nr. II handelt, um ein Herz, das trotz seiner Hypertrophie (also trotz seiner absolut genommenen übernormalen Energiemenge) leichter versagt, wie ein normales Herz, weil seine Accommodationsbreite eine wesentlich verringerte ist.

Mit dieser Fassung ist — wie ich glaube zum ersten Mal — eine Schwierigkeit aus dem Weg geräumt, die immer wieder auftaucht und die vielleicht v. Basch die Veranlassung zu seiner ganzen Opposition gegen die Kompensationslehre im klinischen Sinne gegeben hat. Es ist das die Thatsache, dass ein hypertrophierter Herzmuskel leichter ermüdet, versagt, insufficient wird, kurz widerstandsunfähiger ist, wie ein normaler Herzmuskel. Dieser Satz gilt wohl ganz allgemein, gleichgültig, welche Ursache die Hypertrophie hat, gleichgültig also, ob es sich um ein Klappenfehlerherz, oder um das grosse Herz der Arteriosklerotiker, Emphysematiker, Brigthiker, oder endlich um die sogenannte idiopathische Herzhypertrophie der Biertrinker oder der körperlich übermässig schwer Arbeitenden handelt. Die klinische Erfahrung stellt ihnen allen eine schlechte Prognose, warnt vor körperlichen Anstrengungen jeglicher Art und weiss wie gefährdet solche Kranke akuten Infektionskrankheiten, z. B. der Influenza, gegenüber sind. Über ihnen allen hängt das Damoklesschwert des plötzlichen Herztodes. Das Herz solcher Kranken versagt bei Gelegenheiten, die ein normales Herz spielend überwindet. Wie ist das zu verstehen? Das nächstliegende wäre wohl die Auffassung Bollingers, der Rieder (9, S. 44) sich rückhaltlos anschliesst, „die einseitige Hypertrophie des Herzens sei ein pathologisches Produkt und führe nach einiger Zeit (an sich) zur Herzschwäche.“ Diese Auffassung widerspricht aber unseren sonstigen Anschauungen durchaus.

„Die Hypertrophie als solche“, sagt Krehl (6, S. 418), „kann unmöglich die Ursache (der späteren Insufficienz) sein; sie führt ja an dem Herzen einfach einen neuen Zustand herbei, in welchem mit vergrösserter Triebkraft mehr Arbeit geleistet wird.“ Mit anderen Worten: die Hypertrophie ist ein physiologischer Akt der Muskelerstarkung, von dem gar nicht einzusehen ist, warum und wieso er schon den Keim der Schwäche in

sich trägt[1]). Und doch ist es thatsächlich mit der Hypertrophie des Biceps eine andere Sache. „Den starken Biceps eines Turners hält gewiss niemand für bedenklich; welcher erfahrene Arzt wagt aber ein hypertrophisches Herz, mag es augenblicklich noch so leistungsfähig sein, für gesund zu erklären?“ (Krehl 6, S. 417.) Das thue keiner und in der That gehe auch der grösste Teil derartiger Kranker an Insufficienz des Organs zu Grunde! Wie ist dieser Widerspruch zu erklären?

Auch E. Romberg (5, b, S. 163) beschäftigt sich mit diesem Problem: „Vielfach wird die Ansicht vertreten, dass der infolge eines Klappenfehlers hypertrophische Herzmuskel nach und nach ermüde, dass er gesteigerte Ansprüche an seine Kraft schlechter als der normale zu überwinden vermöge. Ein zwingender Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ist meines Wissens nicht erbracht. Wir wissen zwar nicht mit der wünschenswerten Sicherheit, ob der hypertrophische Herzmuskel neben der Kompensation des Klappenfehlers noch anderweitig gesteigerte Arbeit in demselben Masse wie der normale zu leisten vermag. Es fehlen experimentelle Untersuchungen darüber. Klinische und anatomische Beobachtungen geben allerdings keinen völlig sicheren Anhalt zur Beurteilung der Frage, sprechen aber eher für die annähernd gleiche Leistungsfähigkeit des normalen und hypertrophischen Herzmuskels. Das können wir aber mit Sicherheit sagen, dass die Hypertrophie des Herzmuskels als solche nicht den Keim zur Entstehung von Störungen der Herzthätigkeit in sich trägt. Wenn die durch den Klappenfehler erwachsenden Ansprüche an die Herzkraft sich innerhalb gewisser Grenzen halten, bleibt der Herzfehler kompensiert, so lange die Thätigkeit des hypertrophischen Herzmuskels nicht anderweitig gestört wird. Es liegt vorderhand kein Grund vor, hinsichtlich der Leistungsfähigkeit zwischen dem normalen und dem hypertrophischen Herzmuskel einen prinzipiellen Unterschied zu machen“. Etwas schärfer gefasst heisst das: Thatsächlich versagt der hypertrophische Herzmuskel (nach Kompensation eines Klappenfehlers) öfter, leichter, schneller, d. h. schon geringeren Mehranforderungen gegenüber, wie der normale Muskel. Woran liegt das? Trägt, wie es scheinen könnte, die Hypertrophie den Keim der Schwäche in sich? Das ist ein innerer Widerspruch. Weisen wir ihn aber mit Romberg ab, lassen wir einen prinzipiellen Unterschied zwischen dem normalen und dem hypertrophierten Herzmuskel nicht zu, so bleibt die Frage bestehen, warum versagt dieser thatsächlich leichter, wie jener? Also das alte Pro-

[1]) Ebenso Hampeln (17): „Doch zeichnet diese (die Überanstrengungshypertrophie) den Wert physiologisch-anatomischer Anspannung des Organs an erhöhte Beanspruchung seiner Leistung aus, womit die Vorstellung einer Erkrankung im eigentlichen Sinne des Wortes nicht verbunden werden sollte.“

blem. Krehl und Romberg sind geneigt, die Lösung des Rätsels in dem von ihnen geführten anatomischen Nachweis zu erblicken, dass in den meisten derartigen Herzen Spuren älterer oder jüngerer entzündlicher oder degenerativer Vorgänge zu finden sind, die das Versagen der Herzkraft in genügender Weise erklären. Wir werden diesen Punkt weiter unten noch ausführlicher erörtern. Hier genügt es, mit Rieder (9, S. 35) zu fragen: „Aber könnten sich denn nicht einzelne solcher Veränderungen, wie sie Krehl an den von ihm untersuchten pathologischen Herzen gefunden, auch an scheinbar gesunden Herzen finden? Diesbezügliche Kontrolluntersuchungen sind meines Wissens nicht ausgeführt worden[1]". Wenn Rieder weiterhin sagt: „Der durch Bollinger und seine Schüler durch vielfache Untersuchungen des Herzmuskels gelieferte Nachweis, dass derselbe (bei der sog. idiopathischen Herzhypertrophie) mikroskopisch in der Regel keine gröbere pathologische Veränderung zeigt, ist meines Erachtens bis jetzt nicht durch anderweitige Untersuchungsergebnisse zu Fall gebracht worden", so lässt sich hinzufügen, dass auch Krehl und Romberg derartige Veränderungen keineswegs immer gefunden haben. Das aber genügt, um wieder die Frage aufzuwerfen, warum wird der hypertrophierte, sonst gesunde Herzmuskel, leichter insufficient, wie der nicht hypertrophierte?

Ich glaube, dass die Antwort in den oben gegebenen Erörterungen schon enthalten ist und durch einen Blick auf unsere Diagramme ohne weiteres verständlich wird. Sie lautet kurz und bündig: Das hypertrophische Herz des Kranken mit kompensiertem Klappenfehler versagt deshalb leichter, weil es höheren Ansprüchen gegenüber weniger an Reservekraft zuzusetzen hat und es besitzt trotz seiner Hypertrophie weniger Reservekraft, weil die durch den Klappenfehler dauernd für die blosse Unterhaltung des Kreislaufs in Anspruch genommene Energiemenge grösser ist als der Zuwachs an Kraft durch die Hypertrophie. Man wird sagen: das ist Hypothese! Ich sage, das ist die einfachste Beschreibung der thatsächlich vorliegenden Erfahrungen! Und gerade darin erweist sich unsere Terminologie als so durchaus zutreffend, dass sie diese etwas komplizierten Verhältnisse ohne weiteres verständlich zu machen gestattet. Sachliche Voraussetzung ist dabei nicht, dass der hypertrophische Muskel eben wegen seiner Hypertrophie minderwertig werde — was unverständlich ist —, sondern lediglich die Annahme, dass ein Muskel um so schneller versagt, je häufiger und länger er maximal oder nahezu maximal angestrengt wird — was durchaus der Er

[1]) In betreff dieses Punktes vergleiche weiter unten die Besprechung der Dissertation von Sack (16).

fahrung entspricht. — Wir gingen bei dieser Darstellung vom Klappenfehlerherzen aus. Es liess sich aber nicht vermeiden, auch die ohne Klappenfehler sekundär oder primär vergrösserten Herzen gleich mit in die Betrachtung einzubeziehen. Die gegebene Erklärung ist nun ohne weiteres verständlich für all' die Fälle, bei denen das Cirkulationshindernis, das zur Hypertrophie führte, dauernd bestehen bleibt (Klappenfehler, Arteriosklerose, Emphysem, Brihgtismus etc.). Fraglich dagegen könnte sie sein bei der sog. idiopathischen Herzhypertrophie. Auf diesen Punkt soll hier zunächst nicht weiter eingegangen, sondern nur bemerkt werden, dass es „idiopathische" Herzhypertrophieen nach Ansicht des Ref. nicht giebt. Auch die sogenannten idiopathischen Herzhypertrophien sind sekundär infolge länger dauernder, über die Norm erhöhter Arbeitsansprüche. Fallen die letzteren wieder fort, so kann die Herzvergrösserung, wie beispielsweise der von Rieder mittgeteilte Fall I (9, S. 13) beweist, zurückgehen. Und damit fällt das geäusserte Bedenken gegen unsere Auffassung fort. Bleibt dagegen das ursächliche Moment (Potus, Überanstrengung etc.) bestehen, so liegt die Sache, wie in jenen Fällen, wo die dauernde Mehrbelastung durch ein Cirkulationshindernis augenfällig ist. Schliesslich darf nicht vergessen werden, dass bei den Vergrösserungen des Herzens durch Überanstrengung oder Potus gemeinhin die Überdehnung (Dilatation) von vornherein eine grössere Rolle spielt als die Hypertrophie. —

Kehren wir zum Ausgangspunkt, dem Klappenfehlerherzen zurück. Hier liegt die Sache also folgendermassen. Durch den Klappenfehler ist ein Cirkulationshindernis gesetzt, das dem Herzmuskel dauernd eine sehr erhebliche Mehrarbeit aufbürdet. Diese Mehrarbeit leistet das Herz anfänglich (bei Entstehung des Klappenfehlers) durch Heranziehung der Reservekraft. Es arbeitet also einige Zeit fast maximal. Das erträgt kein Muskel längere Zeit ohne zu versagen. Er würde also schon jetzt insufficient werden, wenn nicht eben durch die gesteigerte Arbeit — nach allgemein biologischem Gesetz — Hypertrophie eintrete. Diese ist nichts anderes, als die Schaffung eines neuen Vorrates an Reservekraft. Nun arbeitet also das Herz in der Ruhe trotz des weiterbestehenden Cirkulationshindernisses wieder untermaximal. Es ermüdet nicht und ist von neuem der Anpassung an plötzliche Arbeitssteigerungen fähig. Die Schaffung dieses neuen Zustandes heisst Kompensation. Da nun aber — und diese Annahme muss gemacht werden, um das weitere zu erklären — der neue Vorrat an Reservekraft weit hinter der Kraftmenge zurückbleibt, die das Cirkulationshindernis dauernd, täglich und stündlich, Tag und Nacht in Anspruch nimmt, so ist — trotz der Hypertrophie — die Accommodationsbreite an ausserwesentliche Arbeit dauernd herabgesetzt. Häufiger

also, da das Leben seine Anforderungen stellt, und schon geringeren Ansprüchen gegenüber muss ein solches Herz, trotz der absoluten Zunahme seiner Kraft, maximal arbeiten. Hierin und hierin allein liegt der Keim seiner schliesslichen Erschöpfung. Es verhält sich wie ein gesundes durch ganz aussergewöhnliche Leistungen überangestrengtes Herz schon den gewöhnlichen Anforderungen des Lebens gegenüber. Das ist das Prinzip der Kompensationsstörung. — Die Übertragung auf die grossen nicht klappenkranken Herzen ergiebt sich von selbst. —

Man wird nicht leugnen wollen, dass so gefasst die uns beschäftigenden Begriffe einen scharf umrissenen, die Sache deckenden Inhalt haben. Nur muss noch hervorgehoben werden, dass es sich dabei zunächst um schematische Vorstellungen einfachster Art handelt, lediglich um eine Umrisszeichnung, in die die feineren Details erst noch einzuzeichnen sind. Aber um das zu können, muss erst die grobe Umrisszeichnung fest stehen. Es muss selbstverständlich schiefe und inkongruente Bilder geben, wenn zwei verschiedene Autoren dieselben Details auf verschiedene Grundpläne eintragen. Darum wirkt es im einzelnen so verwirrend, wenn von Basch plötzlich und, wie unsere Erörterung hoffentlich ergeben haben wird, ganz ohne zwingenden Grund den allgemein acceptierten Grundplan willkürlich ändert. Das wäre eben nur dann gestattet, wenn, um im Bilde zu bleiben, das Fundament sich als morsch erwiesen hätte. Aber davon ist ja keine Rede. Gerade sprachlich decken sich die Begriffe im althergebrachten Sinne mit den Thatsachen aufs beste. Hält man nun an diesem Grundplan fest, so ist es nicht schwer, auch über die feineren Vorgänge, die Beobachtung oder Experiment erschliessen, sich zu verständigen. So ist beispielsweise bei dem Vorgang, den wir Kompensation im klinischen Sinne nennen, der scharfen Begriffsbestimmung wegen zunächst und ausschliesslich an den Kraftzuwachs durch Hypertrophie der Muskulatur gedacht. Sicher spielt dieser auch die Hauptrolle. Damit soll denn aber nicht die Möglichkeit geleugnet sein, dass, um die schädlichen Folgen des Klappenfehlers auszugleichen, nicht auch noch andere Dinge mitspielen können, so beispielsweise die Inanspruchnahme von Regulationsvorrichtungen in dem oben definierten Sinne. So können sich etwa die Gefässe durch veränderte Spannung den neuen Arbeitsverhältnissen bis zu einem gewissen Grade anpassen und dadurch dem Herzen seine Mehrarbeit erleichtern u. dgl. m. Aber solche Regulationsvorgänge müssen im einzelnen erst nachgewiesen werden, ehe sie gewissermassen als Korrelate zu dem bereits feststehenden durch Muskelhypertrophie bedingten Kompensationsvorgang sensu strictiori anerkannt werden dürfen.

Ein weiterer in neuester Zeit viel diskutierter und oben bereits berührter Punkt schliesst sich hier ungezwungen an. Die bisherige Darstel-

lung ging von der stillschweigenden Voraussetzung aus, dass die Muskulatur des klappenkranken Herzens gesund sei und bleibe. Die schliessliche Insufficienz ist dann eine rein funktionelle, d. h. es liegt ihr keine anatomisch erkennbare Gewebsveränderung zu Grunde. Dass es eine derartige rein funktionelle Erschöpfung eines an sich völlig gesunden Herzmuskels geben könne, wird, wie schon hervorgehoben wurde, von keiner Seite bestritten. Aber es ist einleuchtend, dass unter denselben Arbeitsbedingungen diese funktionelle Erschöpfung um so leichter eintreten wird, wenn es sich um einen schon irgendwie anatomisch geschädigten Herzmuskel handelt. Derartige Schädigungen sind nun durchaus nicht so selten. Der pathologische Anatom ist gewohnt, in dem Herzen vieler älterer und zwar nicht an Herzinsufficienz verstorbener, Personen mehr, weniger alte Bindegewebsschwielen u. dgl. zu finden. Dieselben sind entweder Reste akuter Entzündungen oder — bei älteren Leuten — die Folge ischämischer Erweichungen infolge sklerotischen Arterienverschlusses. Jede überstandene Infektionskrankheit kann solche Herzschwielen zurücklassen. Die Myokarditis ist geheilt, aber mit Defekt. Dadurch ist ein solcher Herzmuskel dauernd leistungsunfähiger geworden. Einer plötzlichen Anstrengung gegenüber, der er zuvor gewachsen gewesen wäre, versagt er, weil seine Reservekraft dauernd vermindert ist Dieselbe Betrachtung greift Platz, wenn es sich um parenchymatöse Veränderungen leichteren Grades (Verfettungen, Kernveränderungen, vakuoläre Degeneration etc.) handelt. Alle diese Dinge drücken den Schwellenwert der Leistungsfähigkeit herab, sind aber an sich nicht alleinige und zureichende Ursache der schliesslichen Insufficienz. Es ist nötig, das zu betonen, weil von der Leipziger Klinik aus diese anatomischen Herzmuskelerkrankungen in jüngster Zeit etwas zu einseitig betont worden sind. Krehl und Romberg (4) haben das unstreitige Verdienst, durch sehr sorgfältige anatomische Untersuchungen (Zerlegung ganzer Herzen in Serienschnitte) den Nachweis erbracht zu haben, dass derartige Veränderungen beispielsweise bei Klappenfehlerherzen selten ganz fehlen. Das ist sicher sehr wichtig. Nur kommen die genannten Autoren auf Grund dieser Befunde dazu, einen sich gewissermassen gegenseitig ausschliessenden Gegensatz zwischen funktioneller Insufficienz und Myokarderkrankung zu konstruieren. Da, wo überhaupt Gewebsveränderungen im Myokard nachweisbar sind, verliert in ihren Augen der Begriff der funktionellen Störung seine Berechtigung. „Überblicken wir von diesen Gesichtspunkten aus die anatomischen Befunde in den Fällen von Krehl und mir (Romberg 5, 1, S. 174), welche an den Folgen der gestörten Herzthätigkeit, wirklichen Kompensationsstörungen zu Grunde gegangen sind, so finden wir bei der Mehrzahl anatomische Veränderungen von einer Ausdehnung oder einer Beschaffenheit, dass das Versagen des Herzmuskels hinreichend erklärt erscheint." „Wir würden aber

zu weit gehen, wenn wir in jedem Falle Abweichungen von der normalen Herzthätigkeit auf eine Erkrankung des Myokards beziehen wollten. Zweifellos spielen auch funktionelle Störungen eine Rolle. Krehl und ich haben schon früher auseinandergesetzt, wann wir dieselben annehmen dürfen." In der bezeichneten Stelle (4, S. 157) heisst es, nachdem vorübergehende Zustände von Ermüdung und die akute Überdehnung als funktionell anerkannt sind: „In allen anderen Fällen sollte man funktionelle Störungen zur Erklärung einer pathologischen Verminderung der Herzkraft nur dann heranziehen, wenn man sich durch eingehende anatomische Untersuchung überzeugt hat, dass nicht Erkrankungen des Myokards verantwortlich zu machen sind". Ich muss gestehen, dass mir diese sich ausschliessende Gegensätzlichkeit — Ursache der Insufficienz in dem einen Falle nur funktionelles Erlahmen, in dem anderen nur Myokarderkrankung nicht verständlich ist.

Nehmen wir ein bestimmtes Beispiel. An einem Klappenfehlerherzen, dessen Eigentümer unter den Erscheinungen der Kompensationsstörung zu Grunde ging, finden sich Herzschwielen als Reste einer Myocarditis, die gleichzeitig mit der den Klappenfehler verursachenden Endocarditis sich entwickelte und abheilte. Wenn man diese Schwielen allein für die den Tod herbeiführende Kompensationsstörung verantwortlich machen will, so fragt es sich doch, warum sie ihre üblen Eigenschaften nicht gleich nach ihrer Entstehung entfaltet haben, warum erst nach 5 oder 10 Jahren? Und andererseits: Wenn es fest steht, dass ein ganz gesunder, d. h. in diesem Falle schwielenloser Herzmuskel rein funktionell sich erschöpfen kann, soll dann ein schwieliger Muskel gewissermassen gegen die Erschöpfung immun werden? Dann brächte ihm ja der Defekt Nutzen! Nein beide, das schwielige und das schwielenlose Herz verhalten sich in ihrem muskulösen Teil dem Klappenfehler gegenüber völlig gleich. Beide ziehen zunächst ihre Reservekraft heran, beide hypertrophieren dann bis zur völligen Kompensation. Der Unterschied ist nur der, dass der völlig gesunde Muskel gleichen Anforderungen gegenüber länger aushält, als der schwielige. Der letztere hat eben wegen des bleibenden Defektes lediglich eine Chance weniger. Wenn der Besitzer des schwielenlosen Klappenfehlerherzens sich den Strapazen eines Feldzugs unterzieht, während der des schwieligen unter sonst gleichen Bedingungen des Klappenfehlers zu Hause bleibt und sich schont, so wird der erstere aller Wahrscheinlichkeit nach zu einer Zeit zu Grunde gehen, wo der andere noch schönster Kompensation sich erfreut. Das klingt beinahe schon trivial. Und doch musste es gesagt werden. Es ist nicht richtig, dass der Befund abgelaufener, pathologischer Veränderungen das schliessliche Versagen eines Klappenfehlerherzens „erklärt", und dass nur ohne solche das Rätsel der funktio-

nellen Erschöpfung besteht. Auch bei dem ersteren bleibt die Frage, warum der noch vorhandene, bis zur Katastrophe normal funktionierende, Anteil des Herzmuskels schliesslich erlahmt, genau ebenso bestehen, wie bei dem Muskel ohne Befund. Nur das verstehen wir ohne weiteres, dass der durch abgelaufene Prozesse in seinem Bestande geschädigte Muskel gleichen Anforderungen gegenüber schlechter dran ist, wie der nicht geschädigte.

Es ist selbstverständlich, dass diese kritischen Bemerkungen den hohen wissenschaftlichen Wert der mühevollen, anatomischen Untersuchungen von Krehl und Romberg in keiner Weise herabsetzen oder auch nur antasten sollen. Der streng exakte pathologisch-anatomische Nachweis, dass und wie häufig die Muskeln von Klappenfehlerherzen bereits geschädigt in die Kompensation eintreten, ist sicher von grossem Interesse. Die vorgebrachten Bedenken beziehen sich nur auf die Verwertung derselben nach der Richtung hin, als ob die Frage, warum ein hypertrophierter Klappenfehlermuskel (s. v. v.) schliesslich versagt, durch den Nachweis alter längst abgelaufener Entzündungsprozesse zureichend erklärt sei. Dass die Sache bei akuten Myokarditiden anders liegt, braucht nicht erst gesagt zu werden. Hier kann der Entzündungsprozess selbst direkt die völlige Insufficienz herbeiführen (Herztod eines Typhösen etc.). Thut er das aber nicht, dann kommt es schliesslich zur Heilung und zwar mit mehr weniger grosser Defektbildung. Nun haben wir die Verhältnisse wieder vor uns, die wir bisher besprochen haben. Die gesund gebliebene oder (soweit etwa parenchymetöse Prozesse mit ins Spiel kommen, von denen wir jedoch noch nicht viel wissen) die wieder gesund gewordene Muskulatur verhält sich fernerhin, wie die des überhaupt gesunden Herzens. Sie passt sich erhöhten Arbeitsleistungen an; sie hypertrophiert, wenn nötig; sie erlahmt (erschöpft sich), wenn die Anforderungen zu gross werden. Nur die Schwelle der maximalen Leistungsfähigkeit des Herzens im ganzen ist tiefer gerückt.

Diese Betrachtungen finden eine wichtige Unterstützung durch zwei schöne Arbeiten, die aus Dehios Klinik in Dorpat stammen. Beide sind direkt durch die eben besprochenen Arbeiten der Leipziger Schule angeregt worden. Die erste rührt von Radasewsky (18) her. Dieser Autor hat sechs kranke menschliche Herzen nach der Methode von Krehl genau anatomisch untersucht und zwar nicht nur — wie bisher meist geschah — die Ventrikel, sondern mit besonderer Sorgfalt die Vorhöfe. Er fand neben und ausser der bekannten in Form von Schwielen und disseminierten Herden auftretenden Muskelerkrankung noch eine andere, bisher wenig beachtete, bezw. ganz unbekannte Art der Erkrankung, die er als diffuse fibröse Degeneration des Myokardium bezeichnet. Es

handelt sich dabei um eine allgemeine Vermehrung des normal präformierten Bindegewebes der Herzwandungen. In ausgesprochenen Fällen sind die Muskelbündel, die im normalen Herzen dicht bei einander liegen, durch neugebildetes Bindegewebe, so auseinander gedrängt, dass der Quermesser der Bindegewebezüge in Schnittpräparaten den Radius der in das Bindegewebe eingebetteten Muskelbalken oft um das Vielfache übertrifft. Diese diffuse fibröse Degeneration des Herzfleisches ist — und darauf legt Radasewsky besonders Gewicht — in der Wand der Vorhöfe häufig viel stärker ausgeprägt als in den Ventrikelwandungen.

In der klinischen Verwertung dieses Befundes ist Radasewsky bei der Kleinheit seines Materials noch sehr vorsichtig. Lediglich den Schluss glaubt er ziehen zu dürfen, dass die bei chronischer Myokarditis so häufig zu beobachtende hochgradige Irregularität der Herzthätigkeit nicht, wie bisher meist geschah, aus den Veränderungen der Ventrikel (Schwielenbildung) zu erklären sei, sondern ihre Ursache in der diffusen, fibrösen Degeneration der Vorhöfe habe.

Auf diesem von Radasewsky angebahnten Wege schreitet Sack (16) in der zweiten Arbeit rüstig fort.

Dieser Autor hat nach der Krehlschen Methode nicht nur Herzen von herzkranken Individuen, sondern auch Herzen von Individuen verschiedenen Alters, die keine klinischen Symptome einer Herzerkrankung erkennen liessen, untersucht. Unter den letzteren findet sich folgender Fall (VI, S. 51). 52jähriger Mann mit Nephritis parenchymatosa chronica, Arteriosklerose. Klinisch von seiten des Herzens nichts Abnormes. Puls bleibt (während einer sechs Wochen langen Beobachtung im Krankenhause) stets regelmässig und rhythmisch. Tod unter hochgradiger, allgemeiner Schwäche. Es findet sich ausser der chron. parenchymatösen Nephritis schwielige Myokarditis des linken Ventrikels: „Die Wandung des linken Ventrikels 1,5 cm dick, von zäher Konsistenz, von reichlicher Bindegewebsmasse durchsetzt (makroskopisch!), seine Höhle mässig dilatiert". Vom genaueren Befund (der nachgelesen werden möge, S. 55.) nur soviel: Myokard an der Basis der Ventrikel recht gut erhalten, nur ist auch hier schon eine mittelstarke, interfascikuläre Bindegewebsvermehrung zu finden. — Der mittlere Abschnitt des linken Ventrikels bis auf 3 schon makroskopisch sichtbare Schwielen, fast normal. — Unterer Abschnitt der Ventrikel wird von makroskopischen Schwielen durchsetzt. „Diese sind cirkumskript, bestehen aus derbem Bindegewebe und sind an vielen der angefertigten Präparate so zahlreich, dass man von normaler Muskulatur nur wenig zu sehen bekommt."

In der Epikrise sagt der Verfasser wörtlich: „Offenbar haben wir es hier mit einem schon lange abgelaufenen, myomalacischen Prozesse zu

thun, dessen wirkliche Folgen das Herz durch kompensatorische Hypertrophie der noch erhaltenen Muskelmasse überwunden hatte. Klinisch war jedenfalls eine schwerere Herzaffektion nicht zu erkennen gewesen; der Puls war stets rhythmisch und regelmässig". Entsprechend dem bis zuletzt funktionstüchtigen Zustande der hypertophierten Muskulatur sei Patient auch nicht einem Herzleiden, sondern der Nierenaffektion erlegen. Es braucht nicht erst angeführt zu werden, dass dieser Fall eine gradezu klassische Illustration der oben ausgeführten Anschauungen darstellt. —

Für den Verf. (Sack) ist dieser Befund jedoch ein mehr nebensächlicher. Das Schwergewicht seiner Arbeit liegt in dem genaueren Stadium der von Radasewsky zuerst beschriebenen diffusen, fibrösen Degeneration des Herzfleisches.

Es handelt sich nach der Schilderung Sacks um eine Wucherung des intramuskulären, normal präformierten Bindegewebes, mag dieses zwischen den Muskelbündeln (interfascikulär), oder zwischen den einzelnen Muskelfasern (interstitiell) liegen. Dieser hyperplastische Prozess ist stets diffus, und von der cirkumskripten, herdweise auftretenden, Herzschwielen bildenden Myokarditis anatomisch und ätiologisch wohl zu unterscheiden. Ebenso sicher sei es, dass dieser Bindegewebswucherung nicht etwa myomalacische Prozesse vorausgingen. Das Primäre sei vielmehr die Wucherung des Bindegewebes selbst, welche sekundär die Muskulatur bis zu einem gewissen Grade zum Schwund bringen könne. Diese diffuse fibröse Degeneration des Herzfleisches ist eine sehr häufige Erkrankung, die bei den verschiedenartigsten Herzaffektiemen vorkommen kann. Am häufigsten und intensivsten befällt sie die Vorhofswandungen, also diejenigen Herzabschnitte, die lange Zeit am stärksten einer Überbürdung ausgesetzt und dadurch dilatiert gewesen sind.

Das führt den Verf. zu dem interessanten Schluss, dass es sich um einen kompensatorischen Vorgang handele, durch welchen die besonders überlasteten und der Gefahr der Überdehnung ausgesetzten Herzabschnitte (besonders die Vorhöfe) widerstandsfähiger gegen den erhöhten Binnendruck werden. (Analogie: kompensatorische Verstärkung der Gefässwand bei Arteriosklerose infolge dauernd erhöhten Blutdrucks).

Es lässt sich nicht leugnen, dass diese Auffassung (deren ausführliche Begründung in der Originalarbeit nachgelesen werden möge) sehr viel Bestechendes hat. Jedenfalls erscheint die Dorpater Arbeit als sehr geeignet, in wirksamster Weise der oben zur Genüge charakterisierten Einseitigkeit der Leipziger Schule in der Verwertung anatomischer Befunde zur „Erklärung" des Herzinsufficienz entgegen zutreten.

Die grosse Bedeutung des Herzmuskels, der in der That gegenüber dem Klappenapparat des Herzens in der klinischen Betrachtung lange

Zeit zu sehr zurückgetreten ist, wird von His jun., Krehl und Romberg (4) auch noch nach einer andern Richtung hin prinzipiell hervor gehoben. Nachdem schon von physiologischer Seite, namentlich durch Gaskell, Engelmann und andere der Sitz der Herzautomatie von den Herzganglien fort und in die Muskulatur selbst verlegt wurde, haben die genannten Autoren dieser Lehre auf Grund eigener Untersuchungen auch in die klinische Medizin Eingang zu verschaffen versucht. Es ist hier nicht der Ort, diese schwerwiegende für die Auffassung jeder Art von Herzarythmie grundlegende Frage ausführlich zu diskutieren. Die Entscheidung für oder wider kann wohl weder durch entwickelungsgeschichtliche Analogieen, noch durch klinische Beobachtungen allein erbracht werden. Sie erwächst auf dem Boden des physiologischen bezw. physiopathologischen Experiments.

Ohne selbst Stellung zu nehmen begnüge ich mich damit, die neusten Äusserungen hervorragender Autore über diese den Kliniker ebenso, wie den Physiologen interessierende Frage wiederzugeben. Zunächst äussert sich kein Geringerer, wie Altmeister von Kölliker (14) in einem wichtigen, auf der Naturforscherversammlung in Wien gehaltenen Vortrage, der neuen Lehre gegenüber durchaus ablehnend. Er sagt:

„Alles zusammengenommen, stelle ich den Satz auf, dass alle automatisch und rhythmisch sich bewegenden Apparate, die Atemmuskeln, das Blutherz und die Lymphherzen, beim erwachsenen Geschöpfe in erster Linie unter dem Einflusse des Nervensystems stehen und im Leben wesentlich von demselben abhängen, mit welchem Satze selbstverständlich keine Andeutung über die letzten Ursachen der Leistungen der betreffenden nervösen Apparate gegeben ist. Den Herzganglien schreibe ich die Fähigkeit zu, sowohl die Vorkammern, als auch die Kammern zu automatischer und rhythmischer Thätigkeit zu veranlassen. Inwieweit bei der Herzthätigkeit selbständige, nicht von den Nerven angeregte Leistungen der Muskelfasern eine Rolle mitspielen, ist eine Frage, die nach den Ergebnissen der neuesten Untersuchungen aufgeworfen werden kann, aber vorläufig nicht mit Bestimmtheit zu beantworten ist."

His (11) erwiedert in einem Aufsatz: „Herzmuskeln und Herzganglien", in dem er auf seine früheren Beobachtungen zurückgreift und seinen bekannten Standpunkt von neuem präzisiert.

Eine in gewissem Sinne vermittelnde Ansicht vertritt Langendorff (19), der sich neuerdings folgendermassen äussert: An der Hand einer geschichtlichen Betrachtung der bisherigen Untersuchungsergebnisse lässt sich darthun, dass kein Grund vorliegt, die Ansicht von der neurogenen Natur der Herzbewegung aufzugeben, dass vielmehr die gegen die Automatie

der Herzganglien angeführten Gründe (Pulsieren der ganglienfreien Herzspitze unter gewissen künstlichen Bedingungen, Thätigkeit des ganglienzellenlosen Herzens im Embryo und bei wirbellosen Tieren, angebliche Abkunft der Nervenzellen des Herzens von sensiblen Embryonalelementen) nicht stichhaltig sind. Erscheint nun aber auch die Annahme berechtigt, dass die Nervenzellen des Herzens den Angriffspunkt für die autochthonen Herzreize bilden, so liegt andererseits die Ursache der Rhythmik vielleicht im Herzmuskel selbst."

An dieser Stelle mag es dem Referenten gestattet sein, einer klinischen Studie von ihm (Martius) über „Tachykardie" (7a) Erwähnung zu thun, die vor kurzem die Presse verlassen hat. Es ist in dieser Arbeit der Nachweis versucht, dass die lange Zeit übliche, mechanische Uebertragung des physiologischen Innervationsschemas des Herzens auf die pathologischen Vorgänge und zwar speziell auf die verschiedenen Arten von Tachykardien eine voreilige gewesen ist und keineswegs die letzteren sämtlich in genügender Weise „erklärt". Die veränderte Auffassung trifft besonders die sogenannte paroxysmale, essentielle Tachykardie. Martius sieht bei dieser Krankheit die Tachykardie nicht als das Wesentliche (Essentielle) des Vorganges, sondern nur als ein sekundäres Symptom an. Das Primäre sieht er in einer anfallsweise auftretenden, akuten Herzerweiterung.

Da sich andere Autoren über die Richtigkeit dieser neuen Auffassung noch nicht geäussert haben, müssen wir uns darauf beschränken, hier lediglich die Schlusssätze zum Abdruck zu bringen.

1. Es giebt keine Krankheit „Tachykardie". Auffällige Erhöhung der Pulsfrequenz über die Norm ist immer und unter allen Umständen lediglich Symptom, d. h. Begleiterscheinung bezüglich Folge eines anderen primären krankhaften Vorganges oder Zustandes.

2. Am längsten bekannt ist die Tachykardie im Fieber, also die Pulsbeschleunigung, die die Folge ist einer Temperaturerhöhung des Blutes, und die Tachykardie bei organischen Erkrankungen des Herzens (Klappenfehler, Überdehnungen etc.).

3. Gut charakterisiert und von allen anderen „Tachykardieen" streng zu sondern ist die Erhöhung der Pulszahl nach Aufhebung des Vaguseinflusses auf das Herz durch materielle Läsion (Leitungsunterbrechung eines oder beider Vagi, Zerstörung des Vaguskerns in der Med. oblongata). Die Tachykardie als echtes Vagussymptom zeigt klinisch gute Übereinstimmung mit den durch das physiologische Experiment bekannten Folgen der Vagusdurchschneidung. Die Pulssteigerung hält sich in mittleren Grenzen (bis etwa zu 150 Schlägen in der Minute), ist dauernd. Eine Dilatation des Herzens tritt als blosse Folge der Aufhebung des Vaguseinflusses auf dasselbe nicht hervor.

4. Beweise für die Entstehung eines tachykardischen Anfalls infolge eines rein funktionellen primären (nicht reflektorisch bedingten) Ausfalles der hemmenden Vaguswirkung auf das Herz sind bislang in keiner Weise erbracht.

5. Dagegen steht es fest, dass auf reflektorischem Wege Änderungen des Herzrhythmus (besonders Beschleunigungen und Unregelmässigkeiten) nicht selten beobachtet werden. Die auf diesem Wege, am häufigsten bei dazu disponierten Personen (Neurasthenikern) auftretenden tachykardischen Anfälle zeigen im wesentlichen dieselben klinischen Charaktere, wie die Pulsbeschleunigungen nach Vagusläsionen. Die Pulsfrequenz hält sich in mittleren Grenzen und zur Ausbildung von Dilatationen kommt es (wenn nicht andere Ursachen eingreifen) nicht.

6. Die höchsten Grade von Pulsbeschleunigung wurden beobachtet als konstantes und sekundäres Symptom der anfallsweise auftretenden akuten Herzerweiterung. Die bisher für diese Anfälle übliche Bezeichnung: paroxysmale essentielle Tachykardie ist unzutreffend, weil sie das Symptom zur Krankheit macht. Die Pathogenese des Anfalls selbst ist noch ebenso dunkel, wie die Entstehung der denselben begleitenden excessiven Tachykardie.

7. Ausser bei den genannten krankhaften Zuständen und Vorgängen ist vorübergehende oder dauernde Tachykardie eine häufige Begleiterscheinung neurasthenischer und hysterischer Zustände, der Basedowschen Krankheit, gewisser Vergiftungen, allgemeiner Schwächezustände etc.

Die Arbeit bringt auch ein möglichst vollständiges Verzeichnis der Tachykardie-Litteratur. — Von weiteren Arbeiten, die sich mit pathologischen Störungen der Schlagfolge des Herzens beschäftigen, schliessen sich hier die von Dehio (12 a. u. b.) und Heubner (13) an. (Die schon aus dem Jahre 1890 stammende zusammenfassende Bearbeitung der Bradykardie von Riegel muss als bekannt vorausgesetzt werden.) Dehio (12. a) beschäftigt sich in seiner ersten Arbeit im besonderen mit der Bradykardie der Rekonvalescenten. An die Spitze einer jeden Diskussion über Bradykardie stellt Dehio die Unterscheidung zwischen kardialer und extrakardialer Verlangsamung der Schlagfolge, d. h. die Entscheidung der Frage, „ob die Verlangsamung der Herzthätigkeit durch eine Schädigung des motorischen Apparates des Herzens selbst bewirkt ist, oder durch eine vom centralen Nervensystem ausgehende Reizung im Gebiete der herzverlangsamenden Vagusfasern, resp. eine Lähmung der herzbeschleunigenden sympathischen Nervenfasern verursacht wird. Die Entscheidung trifft er im einzelnen Falle durch den „Atropin-Versuch". „Da bekanntlich das Atropin die Endigungen der Vagusfasern im Herzen lähmt, so ist diese Frage durch eine subkutane Injektion dieses Alkaloids leicht zu lösen.

Wenn die Atropininjektion eine Beschleunigung der Schlagfolge des Herzens bewirkt, so handelt es sich um eine extrakardiale Bradykardie; wenn dieser Erfolg der Einspritzung ausbleibt, so haben wir es mit einer kardialen Bradykardie zu thun".

Da nun (mit einer Ausnahme) die Herzthätigkeit der während der Bradykardie mit Atropin behandelten Rekonvalescenten sich als refraktär gegen dieses Mittel erwies (die beim Gesunden zu beobachtende konstante Steigerung der Pulsfrequenz blieb aus), so schliesst Dehio, dass die fragliche Bradykardie eine kardiale sei. „Da uns die letzten Ursachen, welche die permanente, rhythmisch-automatische Herzthätigkeit unterhalten, unbekannt sind, so können wir nur sagen: Das Herz hat die Fähigkeit verloren, in normaler Frequenz zu pulsieren. Und da die klinische Beobachtung uns lehrt, dass die einzelnen Herzrevolutionen jedenfalls keine grösseren Blutquanta in die arterielle Bahn werfen, als in der Norm, da vielmehr der elende Puls und die mangelhafte Cirkulation das Gegenteil beweisen, so folgt daraus, dass die mechanische Arbeitsleistung während der Bradykardie unter das gewöhnliche Mass gesunken ist. Die Bradykardie der Rekonvalescenten ist also ein Ausdruck der Herzschwäche und als solche zu beurteilen."

In einer zweiten, eng mit der vorigen zusammenhängenden Arbeit (12. b) untersucht Dehio unter denselben Gesichtspunkten den Einfluss der Atropininjektion auf die Herzarythmie. Er beobachtete, dass in ausgeprägten Fällen von arythmischer Herzthätigkeit die Frequenz der Herzschläge durch Atropin ebenso wenig gesteigert wurde, wie bei der kardialen Bradykardie. Deshalb müssen wir die letzten Ursachen der Arythmie im automatischen Apparat des Herzens selbst und nicht in den der Herrschaft des Vagus unterworfenen Hemmungsvorrichtungen desselben suchen.

Schliesslich betont Dehio auf Grund des gleichen Verhaltens gegenüber dem Atropin die innere Verwandtschaft beider Affektionen (der Bradykardie und der Arythmie). [Wenn der Verfasser im Schlusssatze dieser Arbeit sagt: „Bei beiden Störungen (der Arythmie und der Bradykardie) hat also der Vagus seinen regulierenden Einfluss auf die Schlagfolge des Herzens teilweise oder ganz verloren", so ist das in dieser Fassung wohl schwerlich haltbar. Wenn lediglich der Vagus seinen regulierenden Einfluss verliert, so entsteht — Tachykardie, nicht Bradykardie!]

Heubner (13) widerlegt in seiner praktisch wichtigen Arbeit die weitverbreiteten Vorurteile, dass 1. das Vorkommen irregulärer Herzaktion im Kindesalter etwas Seltenes sei und dass 2. wenn unregelmässiger Puls bei Kindern vorkommen, das Auftreten desselben immer auf das Vorhandensein eines Hirnleidens, insbesondere der tuberkulösen Meningitis oder aber

allenfalls eines Herzleidens sich zurückführen lasse. Heubner beobachtete kindliche Herzarythmieen bei Vergiftungen (Stechapfelsamen, Digitalis, Opium), bei Digestionsstörungen, im Verlaufe von Infektionskrankheiten (Scharlach!), bei schwächlichen, rhachitischen blassen Kindern ohne weitere besondere Ursache, infolge von Darmparasiten etc. Die Pathogenese ist in den meisten dieser Fälle noch dunkel.

Eine grössere Reihe von Arbeiten der letzten Jahre beschäftigt sich — wesentlich auf die durch den Ref. gegebene Anregung hin — mit der Deutung des Kardiogrammes. Da die Angelegenheit noch im Fluss sich befindet, wird für jetzt von einer kritischen Besprechung abgesehen. Ref. behält sich eine solche für einen der nächsten Jahrgänge der „Ergebnisse" ausdrücklich vor.

Für dieselbe Gelegenheit sollen auch die sonstigen, das Cirkulationssystem betreffenden graphischen Arbeiten [D. Gerhard (10. 6)] etc. aufgehoben werden.

Dagegen muss erwähnt werden, dass Ref. (Martius 7, b) die von ihm ursprünglich in Anlehnung an seine Kardiogrammarbeiten entwickelte neue Lehre vom Herzstoss („Der Herzstoss ist im wesentlichen eine Funktion der Verschlusszeit") neuerdings ganz unabhängig von jeder Kardiogrammdeutung lediglich an den klinischen Erfahrungsthatsachen gemessen und durch die unmittelbare Beobachtung der Herzthätigkeit des gesunden und kranken Menschen zu beweisen gesucht hat. Auch diese Arbeit harrt noch der Kritik. Vielleicht ist es bereits im nächsten Jahre angängig, auch auf diese wichtige Frage im Zusammenhange zurückzukommen. Für dieses Mal soll nur die Arbeit von Hochhaus und Quincke: „Über frustane Herzkontraktionen" (8) noch kurz hervorgehoben werden. Die Verfasser bezeichnen mit diesem Ausdruck das vom Ref. mehrfach als „Gegensatz zwischen starkem Stoss und schwachem Puls" besprochene Phänomen, das als sicheres Zeichen der Schwäche (unvollkommenen Entleerung) eines stark vergrösserten (erweitertern und ev. auch wandverdickten) Herzens anzusehen ist. Für die Auffassung der Herzstossgenese sind solche Fälle von besonderer Wichtigkeit.

Litteratur.

1. von Basch, Allgemeine Physiologie und Pathologie des Kreislaufs. Wien 1892. 186 S.
2. a) Rosenbach, Die Krankheiten des Herzens und ihre Behandlung. Wien. Urban und Schwarzenberg.
   b) Die Grundlagen der Lehre vom Kreislaufe. Wiener med. Wochenschrift 1894.
3. Arbeiten aus der med. Klinik in Leipzig. Leipzig, F. C. Vogel, 1893. (Die auf den Kreislauf bezüglichen, in der folgenden Darstellung herangezogenen Arbeiten dieses Sammelwerkes sind nach ihrem ersten Erscheinungsorte (Deutsches Arch. f. kl. Med.) besonders citiert.

4. Krehl und Romberg, Über die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien für die Herzthätigkeit des Säugetieres. Arch. für exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XXX. S. 49—92 und S. 157 u. 158.
5. a) Romberg, Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 48. S. 369—413 und Bd. 49 S. 413—441.
b) Über die Bedeutung des Herzmuskels für die Symptome und den Verlauf der akuten Endokarditis und der chronischen Klappenfehler. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 141—188.
6. Krehl, Beitrag zur Kenntnis der idiopathischen Herzmuskelerkrankung. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 48. S. 414—431.
7. a) Martius, F., Tachykardie. Eine klinische Studie. Stuttgart. F. Enke. 1895. 96 S.
b) Der Herzstoss des gesunden und kranken Menschen. Samml. klin. Vorträge. Neue Folge. Nr. 113. 1894.
8. Hochhaus, H. und Quincke, H., Über frustrane Herzkontraktionen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 414—432.
9. Rieder, H., Zur Kenntnis der Dilatation und Hypertrophie des Herzens infolge von Überanstrengung und der idiopathischen Herzerkrankungen überhaupt. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 55. S. 8—60.
10. a) Gerhardt, D., Klinische Untersuchungen über Venenpulsationen. S. A.
b) Über einige pathologische Formen des Spitzenstosses nebst Bemerkungen über Entstehung des gespaltenen ersten Herztones. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 34. S. 359—366.
11. His, Herzmuskel und Herzganglien. Wiener med. Blätter. 1894. Nr. 44.
12. a) Dehio, K., Über die Bradykardie der Rekonvalescenten. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 52. S. 74-96.
b) Über den Einfluss des Atropin auf die arythmische Herzthätigkeit. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 52. S. 97—102.
13. Heubner, O., Über Herzarythmie im Kindesalter. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 26. S. 493—513. 1895.
14. v. Kölliker, A., Über die feinere Anatomie und die physiologische Bedeutung des sympathischen Nervensystems. Verhandl. der Gesellsch. d. Naturf. u. Aerzte. 66. Versammlung zu Wien. Erster Theil. 1894. Leipzig. F. C. W. Vogel. S. 97—120.
15. Bollinger, O., Über idiopathische Herzvergrösserung. Festschrift u. s. w. München. 1893.
16. Sack, B., Über diffuse fibröse Degeneration der Vorhöfe des Herzens. Inaugural-Dissertation. Jurjew (Dorpat). 1894. 120 S.
17. Hampeln, P., Über Krankheiten des Herzmuskels. Stuttgart. F. Enke. 47 S.
18. Radasewsky, M., Über die Muskelerkrankungen der Vorhöfe des Herzens. Zeitschrift f. klin. Med. 1895. Bd. 27. S. 381.
19. Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. 57 und Verhandl. der naturforschenden Gesellschaft in Rostock. 1895.

B.

Spezielle Kreislaufstörungen.

Entzündung.

Von

S. Samuel, Königsberg i. Pr.

Litteratur.

Die reichhaltige Litteratur ist für die Berichtsperiode 1890—94 möglichst vollständig gesammelt und alphabetisch geordnet worden. Des Verständnisses wegen waren Rückgriffe auf einzelne frühere Arbeiten unerlässlich. Bei der Fülle des Materials konnten detaillierte Besprechung nur die für die allgemeine Entzündungslehre wichtigeren Arbeiten Platz finden, zumal ein Teil noch bei der speziellen pathologischen Anatomie Erwähnung finden muss. Nachträge bleiben vorbehalten.

1. Arnold, Julius, Altes und Neues über Wanderzellen, insbesondere über deren Herkunft und Umwandlungen. Virchows Arch. Bd. 132. 1893. S. 502.
2. Baumgarten, Über die Herkunft der in Entzündungsherden auftretenden lymphkörperchenartigen Elemente. Centralblatt f. Allg. Path. I. 1890.
3. Beneke, Über Schlummerzellentheorie. Schmidts Jahrb. Bd. 242. S. 91.
4. Binz, Über den Anteil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Virchows Arch. Bd. 73. 1878.
5. Binz, Zur Salicylsäure und Chininwirkung. Arch. f. vergl. Pathologie. VII. 1877.
6. Buchner, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten. Münch. med. Wochenschr. 1890.
7. Buchner, Über pyogene Stoffe in der Bakterienzelle. Berliner klin. Wochenschr. 1890.
8. Buchner, Die Bakterienproteine und deren Beziehung zur Entzündung nnd Eiterung. Centralbl. f. Chirurgie. 1890.
9. Bunge, Zur Ätiologie der Gasphlegmonen. Fortschritte der Medizin. XII. 1894.
10. Cattani, Über die Reaktion der Gewebe auf spezifische Reize. Zieglers Beiträge. VII. 1893.
11. Cohnheim, Vorlesungen über Allg. Pathologie. 2. Aufl. I. 1882. S. 258, 306.
12. Ibidem. S. 237.
13. Dache et Malvoz, Nouveaux faits concernant le rôle du syst. nerv. dans l'infect. microb. Annales de l'Institut Pasteur. VI. p. 538.

14. Dubler, Ein Beitrag zur Lehre von der Eiterung. Basel 1890.
15. Eberth, Kern- und Zellteilung während der Entzündung. Intern. Beiträge. Festschrift f. Virchow. 1891. II. Schlummerzellen und Gewebsbildung. Fortschritte der Medizin. 1892. Nr. 24.
16. Engelmann, Verhalten des Blutgefässendothels bei der Auswanderung farbloser Blutkörperchen. Zieglers Beiträge. Bd. XIII. 1893.
17. Ernst, Über das Vorkommen von Fibrin in Nierencylindern. Zieglers Beiträge. XII. 1893.
18. Gabritschewsky, Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes. Annales de l'Institut Pasteur. IV. 1890.
19. Grawitz, Über die Bedeutung des Kadaverins für das Entstehen von Eiterung. Virchows Arch. Bd. 110.
20. Ders., Zur Theorie der Eiterung. Bd. 116.
21. Ders., Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündung. Bd. 118.
22. Ders., Über die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. Bd. 127. 1892.
23. Ders., Über die Struktur des Bindegewebes und deren Bedeutung für die Histologie der Entzündungsvorgänge. Berliner klinische Wochenschrift. 1892.
24. Ders., Atlas der pathologischen Gewebelehre. Berlin 1893.
25. Hauser, Beitrag zur Lehre von der pathol. Fibringerinnung. Deutsches Arch. f. klin. Medizin. Bd. 50. 1893.
26. Ders., Entstehung des fibrinösen Exsudats bei der kruppösen Pneumonie. Zieglers Beiträge. XV. 1894.
27. Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 49. 1890.
28. Janowski, Über die Ursachen der Eiterung. Zieglers Beiträge. XV. 1894.
29. Israel, Die anämische Nekrose der Nierenepithelien. Virchows Arch. Bd. 123. 1891.
30. Kaufmann, Über die Entstehung der Entzündung. 1891.
31. Kiener et Duclert, Formation et guérison des abcès. Arch. de méd. expér. V. 1893.
32. Klemensiewicz, Entzündung und Eiterung. Festschrift für Rollet. Jena 1893.
33. Kossel, Über Schleim und schleimbildende Stoffe. Deutsche med. Wochenschrift. 1891.
34. Kronacher, Ätiologie und Wesen der akuten eitrigen Entzündung. Jena 1891.
35. Krynski, Über die Ursachen akut-eitriger Entzündungen. Centralbl. f. Allg. Path. I. 1890.
36. Leber, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der Entzündung erregenden Schädlichkeiten. 1891.
37. Lemière, De la suppuration. Paris 1892.
38. Letulle, L'inflammation. Paris 1893.
39. Levin, Alexander, Zur Histologie der akuten bakteriellen Entzündung. Arbeiten aus Baumgartens Institut. I. 1891.
40. Levy, Die Mikroorganismen der Eiterung. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 29. 1891.
41. v. Limbeck, Klinisches und Experimentelles über die entzündliche Leukocytose. Zeitschrift für Heilkunde. X. S. 392.
42. Loos, Atrophie des Schwanzes der Froschlarven. Fürstl. Jablonowskische Preisschrift. Nr. 10. Leipzig 1889. Biol. Centralbl. IX.
43. Lovèn, Verhandlungen der Kgl. sächsischen Gesellschaft der Wissenschaft zu Leipzig. Mathematisch-physik. Klasse. 1864. XVI. S. 92.
44. Löwit, Entstehung des Lungenödems. Zieglers Beiträge. XIV. 1893.
45. Mall, Die motorischen Nerven der Portalvene. Arch. f. Anat. u. Physiologie. Physiologische Abteilung. Suppl. Band. 1890. S. 57.
46. Massart et Bordet, Le chimiotaxisme de leucocytes et l'infection microbienne. Annales de l'Instit. Pasteur. V. p. 417.

47. Massart, Le chimiotaxisme des leucocytes et l'immunité. Ibid. VI. p. 321.
48. Metschnikoff, Beiträge zur vergleichenden Pathologie der Entzündung. Internat. Beiträge. Festschrift für Virchow. II. 1891.
49. Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
50. Meyer, Fremdkörperchenperitonitis. Zieglers Beiträge. XIII. 1893.
51. Müller, Stand der Eiterungsfrage. Centralbl. f. Bakteriol. XV. 1894.
52. Neumann, E., Über den Entzündungsbegriff. Zieglers Beiträge. V. 1889.
53. Nikiforoff, Bau und Entwickelung des Granulationsgewebes. Zieglers Beiträge. VIII. 1890.
54. Ochotine, De l'influence de la paralysie vasomotrice sur l'évolution de l'inflammation produite par le streptocoque de l'èrysipèle. Arch. de médecine expérimentale. IV. 1892.
55. de Paoli, Sulla proprieta vaccinale dello streptococco dell' erisipelas. Riforma medica 1889.
56. Pfeffer, Über Anlockung von Bakterien und einigen anderen Organismen durch chemische Reize. Humboldt 1888. VII. S. 6.
57. v. Recklinghausen, Handbuch der allg. Pathol. des Kreislaufs und der Ernährung. 1883.
58. Ribbert, Über die Betheiligung der Leukocyten an der Neubildung des Bindegewebes. Centralbl. f. allg. Path. I. 1891.
59. Ders., Zur Anatomie der Lungenentzündung. Fortschritte der Medizin. XII. 1894.
60. Roger, De la suppuration. Revue de chirurg. 1891.
61. Roger, Influence des paralysies vasomotrices sur l'évolution de l'érysipèle expérimental. Compt. rend. de la soc. de biol. 1890.
62. Römer, Die chemische Reizbarkeit tierischer Zellen. Virch. Arch. Bd. 128. 1892.
63. Samuel, Virch. Arch. Bd. 43. S. 558. Bd. 51. S. 182.
64. Ders., Der Entzündungsprozess 1873.
65. Ders., Entzündungsherd und Entzündungshof. Virch. Arch. Bd. 121. 1890.
66. Ders., Über anämische, hyperämische und neurotische Entzündung. Ib. Bd. 121. 1890.
67. Ders., Die Selbstheilung der Entzündung und ihre Grenzen. Ib. Bd. 126. 1891.
68. Ders., Über eine Art von Immunität nach überstandener Krotonentzündung. Ib. Bd. 127. 1892.
69. Schklarewski, Zur Extravasation der weissen Blutkörperchen. Pflügers Arch. I. 1869.
70. Schumacher, Pharmak. Studien über die Auswanderung der farblosen Blutkörperchen. Arb. aus d. pharmakol. Institut zu Dorpat. X. 1894.
71. Schrakamp, Wo steckt das erste Glied bei der Entzündung. Virch. Arch. Bd. 131. S. 379.
72. Scheurlen, Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Arch. f. klinische Chirurgie. Bd. 32. 1885.
73. Steinhaus, Die Ätiologie der akuten Eiterungen. 1889.
74. Stöhr, Über Mandeln und Talgdrüsen. Virch. Arch. Bd. 97. 1884.
75. Ders., Die Entwickelung des adenoiden Gewebes. Anat. Anzeiger. VI. 1891.
76. Stricker, Vorlesungen über allg. u. exp. Pathologie. 1883.
77. Ders., Wiener medizinische Jahrbücher. 1871—83.
78. Thoma, Über die Entzündung. Berl. klinische Wochenschrift. 1886.
79. Ders., Über entzündliche Störungen des Kapillarkreislaufs bei Warmblütern. Virch. Arch. Bd. 74. 1878.
80. Ders., Lehrbuch der pathol. Anatomie. 1894.
81. Virchow, Handbuch der spez. Pathologie. I. 1854.
82. Waller, Philosoph. magaz. 1846. Bd. XXIX. S. 271, 398.
83. Wasilieff-Kleinmann, Resorption körniger Substanzen von seiten der Darmfollikel. Arch. f. exp. Path. Bd. 27. 1890.
84. Weiss, Beiträge zur Entzündungslehre. Wien 1892.
85. Weigert, Entzündung. Eulenburgs Encykl. 2. Aufl. VI. S. 325.

86. Ders., Die Virchowsche Entzündungstheorie und die Eiterungslehre. Fortschr. d. Medizin. VII. 1889.
87. Ders., Die vermeintlichen Schlummerzellen. Deutsche med. Wochenschrift 1892. Nr. 29—31.
88. Wlassow, Über die histol. Vorgänge bei der Gerinnung und Thrombose. Zieglers Beiträge. XV. 1894.
89. Ziegler, Über die Ursachen der path. Gewebsneubildung. Internat. Beiträge. Festschrift für Virchow. Bd. II. 1891.
90. Ders., Historisches und Kritisches zur Lehre von der Entzündung. Freiburg 1892.
91. Ders., Lehrbuch der allg. Pathol. 8. Aufl. 1895.

Die gegebene Grundlage jeder Darstellung des Entzündungsprozesses muss stets das Bild der akuten Entzündung bleiben, wie es die Beobachtung am lebenden Menschen seit Jahrtausenden festgestellt und immer wieder bestätigt hat. Dieser überaus häufige Krankheitsprozess bleibt trotz aller Kompliziertheit sehr gleichartig und nimmt in sich einen so regelmässigen Verlauf und Ablauf, dass man schon vorgeschlagen hat, die Entzündung geradezu den physiologischen Begriffen der Verdauung, Atmung und Zeugung anzureihen (E. Neumann). Wie kompliziert die akute Entzündung auch ist, von der Cirkulationsstörung hat die Entzündung ihren Namen, sie tritt in den Vordergrund, sie charakterisiert den ganzen Prozess, sie bestimmt seinen Verlauf.

Diesem alten fundamentalen Entzündungsbegriffe hat Metschnikoff (49) in seiner Pathologie comparée de l'inflammation etwas ganz anderes zu substituieren versucht, „die Ansammlung von Fresszellen, von Phagocyten um einen Reizkörper". Sowohl bei Wirbeltieren (Kaninchen, Fröschen, Tritonen), als auch bei Wirbellosen (Spongien, Mollusken, Daphnien und Regenwürmern) fand er, dass die Einführung kleiner Partikelchen von Karminpulver, wie auch von Bakterien u. dergl. in den Körper des Versuchstieres eine Anhäufung von Mesodermzellen, von Leukocyten zur Folge hat und dass diese Zellen jene Fremdkörper mindestens umlagern, zum Teil aber in ihren eigenen Leib aufnehmen und in sich zerstören. Die Entzündung sollte dadurch als eine allgemeine Naturerscheinung, als ein überall anzutreffender Kampf von Phagocyten gegen Krankheitserreger, als ein Wehrmittel der Organismen erscheinen. Diese Verallgemeinerung des Entzündungsbegriffes und ihre Identifizierung mit der Phagocytose ist unstatthaft. Nicht bei allen Entzündungen erfolgt überhaupt Leukocytenaustritt, viele bleiben lange Zeit, manche stets auf dem Standpunkt flüssiger Exsudation allein, bei manchen wie bei den hämorrhagischen und degenerativen Entzündungsformen spielt der Leukocytenaustritt und die Phagocytose eine ganz verschwindende Rolle. Andererseits sind Leukocyten-Emigration und auch Phagocytose gar nicht an Entzündung gebunden, sie kommen ganz ausserhalb dieses

Prozesses vor und spielen eine früher ungeahnte Rolle (74) bei der Verdauung, bei dem normalen Abbruch und der Auflösung der Gewebe (74), bei der Histolyse überhaupt. Auf die Stellung der Phagocytose innerhalb des Entzündungsprozesses wird später zurückzukommen sein, hier galt es nur die Identifizierung beider Vorgänge, einer pars höchstens pro toto zurückzuweisen. Vergleichungen von Entzündungsprozessen bei Tieren mit denen des Menschen können nur von denjenigen Tieren hergeleitet werden, die vollständig analogen Entzündungsprozessen unterliegen, also besonders von Säugetieren, andere Analogieen klären nicht, sondern erschweren die Lösung.

Der akute Entzündungsprozess ist es allein, der alle charakteristischen Merkmale aufzuweisen hat, der chronische kann nur in seinem Zusammenhang mit dem akuten und in seinen Modifikationen gegenüber dem akuten studiert werden. Der akute bildet den Grundprozess. Sichtlich sind beim akuten Entzündungsprozess intravaskuläre und extravaskuläre Veränderungen nachweisbar, Rubor und Calor einerseits, Tumor und Dolor andererseits. Daran ist vielfach die Frage geknüpft worden, wo steckt das erste Glied der Entzündung? Die Blutgefässe sind in den Geweben eingebettet. Aus dieser räumlichen Anordnung folgt, dass jede Entzündungsursache, die sich leicht verbreitet oder an sich nicht ganz unbedeutenden Umfang hat, fast gleichzeitig oder unmittelbar nach einander primäre Veränderungen, Läsionen in den Geweben sowohl, wie in den kleineren Blutgefässen notwendig hervorbringen muss. Nur an wenigen Körperstellen können Entzündungsursachen primär das Gewebe isoliert treffen und auch die Gefässe isoliert treffen. Gefässlose Gewebe können primär von Entzündungsursachen affiziert werden, doch lässt sich nicht von allen gefässlosen Geweben aus ein Entzündungsprozess hervorrufen, nicht von Haaren, Nägeln, Federn aus, von deren Matrices abgesehen. Hingegen lässt sich von der gefässlosen Kornea aus durchgängig, von der Epidermis aus, sobald die Entzündungsursache irgend wie die tieferen Schichten affiziert, durch primäre isolierte Läsion des Gewebes Entzündung hervorrufen. Ebenso ist es andererseits möglich, besonders durch septische Emboli primär allein, die Innenfläche grösserer Gefässwände zu affizieren. Die Frage wo das erste Glied der Entzündung steckt (71), ist, wenn man die primäre Läsion als erstes Entzündungsglied betrachten will, auf Grund offenkundiger Thatsachen also zu beantworten: Die primäre Läsion trifft bei den Entzündungsursachen seitens einzelner und an bestimmten Stellen zunächst nur die Gewebe allein, seitens anderer nur die Gefässe allein, seitens der meisten Gewebe und Gefässe bald nach einander. Immer aber spielt auch die primäre Gewebsläsion und deren Art — ob durch mechanische, chemische, physikalische, parasitäre Faktoren hervorgerufen — eine ganz entscheidende Rolle für Form und

Art des Entzündungsprozesses. Trotz dieser Anerkennung der Wichtigkeit der primären Gewebsveränderung ist die Fragestellung nach dem zeitlich ersten Gliede der Entzündung eine irrelevante, denn die primäre Gewebsläsion bildet an sich noch gar keinen charakteristischen Entzündungsvorgang. Bleibt es bei dieser primären Gewebsläsion, z. B. bei gleichzeitiger Anämie, so geht das affizierte Gewebe ohne jede Spur von Entzündung zu Grunde, alle Entzündungserscheinungen bleiben aus. Erst wenn von dieser primären Gewebsläsion aus, also z. B. von einer Läsion der Mitte der Kornea aus, der rückkehrende Stoffwechselstrom die Randgefässe affiziert und diese zu dem entzündlichen Rubor und Calor mit den Konsequenzen von Tumor und Dolor veranlasst, erst dann ist die Entzündung da. Nicht also das erste Glied der Entzündung können wir als das entscheidende betrachten, sondern stets erst den Eintritt der charakteristischen Cirkulationsstörung. Bleibt diese aus, so haben wir gar keine Entzündung, tritt sie ein, auch ohne dass eine primäre Gewebsveränderung eingetreten, so haben wir die Entzündung anzuerkennen. Die primäre Gewerbsläsion rangiert nur als Anlass zum Eintritt der Cirkulationsstörung, erst mit der eigentümlichen Cirkulationsstörung ist die Entzündung da, wenn auch für die Entzündungsform, wie ausdrücklich wiederholt werden mag, die Art der primären Gewebsläsion von grossem Einflusse ist. Von den beiden Entzündungs-Komponenten, der Gefäss- und Gewebsaffektion ist die Gefässaffektion die für den Entzündungsprozess entscheidende, die primäre Gewebsläsion ist subordiniert, die sekundären und tertiären Gewerbsveränderungen sind erst konsekutiv.

Hat denn nun aber die Cirkulationsstörung im Entzündungsprozess überhaupt etwas charakteristisches? Wäre es nicht richtiger, mit Thoma (78) und Andral diesen Begriff ganz fallen zu lassen? Thoma (80) kommt neuerdings auf diesen seinen Vorschlag zurück, weil „der Begriff der Entzündung unter allen Umständen ein so allgemeiner und unbestimmter ist, dass er nahezu mit dem Begriffe der lokalen Erkrankung zusammenfällt und daher in der Regel einer sachlichen Bedeutung entbehrt.“ Rechnet man hinzu, dass die meisten Cirkulationsstörungen bei längerer Dauer eine Alteration der Kapillarwand, im Sinne Cohnheims also eine Vermehrung der Durchlässigkeit der Kapillarwand zur Folge haben, so erscheint die Entzündungslehre von Cohnheim, die Auswanderung der meisten Blutkörperchen infolge Alteration der Kapillarwand unhaltbar.“ Dagegen ist jedoch hervorzuheben, dass Thoma Cohnheim durchaus missversteht, wenn er glaubt, dass dieser die Alteration der Gefässwände mit der Leukocyten-Auswanderung identifiziert habe. Cohnheim erkennt vielmehr in seiner allgemeinen Pathologie an den verschiedensten Stellen (11, 12) durchaus Entzündungen mit lediglich seröser Exsudation an und zwar nicht bloss in den An-

fangsstadien und in der Peripherie, sondern auch „dauernd bei Entzündungen schwachen Grades, bei denen die Gefässwandveränderung eben nur stark genug geworden ist, um eine gesteigerte Flüssigkeitstranssudation, nicht aber auch eine reichliche Extravasation körperlicher Elemente zu gestatten.“ Auch auf die relative Häufigkeit der serösen Entzündungen hat er ausdrücklich die Aufmerksamkeit gewendet, wenn er auch dabei die Diarrhoe als Hypersekretion von Darmsaft anzusehen geneigt war. Samuel aber, von dem die Bezeichnung Alteration der Gefässwände im Entzündungsprozesse überhaupt herrührt (63), hat diesen Begriff von vornherein weit allgemeiner gefasst. Jede erheblichere Nutritionstsörung der Wände eines Gefässnetzes resp. der Vasa vasorum muss zur Störung der Funktionen dieser als Strombett des Blutes organisierten Gefässwände führen. Die ganze Gefässwand leidet, sowohl in ihrer inneren Epithelialfläche, als in ihrer Durchlässigkeit; nicht minder leidet ihre Kontraktilität und Elastizität. Da diese geringe Nutritionsstörung der Gefässwände in toto nur selten den Ausgang in Gefässuntergang nimmt, so tritt auch später nicht bloss eine Restitution, sondern auch eine Proliferation des Gefässnetzes von den proliferationsfähigen Gefässen durch Abnahme der Wachstumswiderstände wieder ein. Der Ausdruck „Alteration“ sollte zunächst mit einem treffenden Worte sowohl gegen die spasmodische wie gegen die paralytische Entzündungstheorie Stellung nehmen und sagen: bei der Entzündung handelt es sich nicht bloss um Kaliberveränderungen der Gefässe, Erweiterung, Verengung derselben, sondern um Ernährungsstörungen und um Ernährungsstörungen der Gefässwand in toto. Auch zum Ausschluss der alten Attraktions- wie der cellularen Eduktionstheorie hielt Samuel das Wort Gefässwandalteration für das geeignetste (64). Es ist auch gar nicht die Rede davon, dass die meisten Cirkulationsstörungen bei längerer Dauer eine Alteration der Gefässwände in diesem Sinne hervorrufen könnten, nicht einmal die erhöhte Durchlässigkeit der Gefässwände noch die gesamte Nutritionsstörung derselben. Weder die Sympathikuslähmung vermag dies, noch die Reizung der Dilatatoren, noch die arterielle Anämie. Nur die venöse Stauung, kombiniert mit arterieller Kongestion, vermag ein ähnliches Bild zu erzeugen; doch unterscheidet sich auch dieses durch das bei der Stauung weit eiweisärmere Transsudat, den grösseren Reichtum an roten, den weit geringeren an weissen Blutkörperchen von dem Entzündungsexsudat. Vollständig fehlt die entzündliche Ernährungsstörung der Gewebe und die Gefässproliferation. Ganz anders gestaltet sich endlich der Verlauf der beiden Prozesse. So ist denn gar nicht abzusehen, wie der Begriff der Entzündung ein so allgemeiner und unbestimmter sein könnte, dass er mit dem Begriffe der lokalen Erkrankung zusammenfallen könnte.

Sagten wir vorher, dass unter den beiden Komponenten des Ent-

zündungsprozesses, der Gefäss- und der Gewebsaffektion, die Gefässaffektion die charakteristische bildet, so müssen wir jetzt die Gefässaffektion als die durch eine Alteration der Gefässwände sich ausdrückende Strukturveränderung derselben anerkennen. Durch das Eingreifen der Alteration und ihrer Folgen in den Lokalkreislauf ergeben sich die weiteren Folgen.

Das Studium des Lokalkreislaufs unter der Alteration der Gefässwände ist bisher entweder an ganz undurchsichtigen Stellen oder an mikroskopisch durchsichtigen Stellen getrieben worden. Die letzteren wie Schwimm- und Flughäute, Mesenterien sind unersetzlich für das Studium der Anfangsstadien der entzündlichen Cirkulation und Exsudation in allen Details. In den mikroskopisch durchsichtigen Membranen führt aber die durch die Entzündung herbeigeführte Cirkulationsstörung sehr bald zur vollen Stase und damit, mit dem Stillstand jeder Blutcirkulation, zum Brande. Die Rückbildung, die restitutio in integrum wird dadurch gehemmt, ein jäher Abbruch der Entzündung veranlasst. Zum Studium des Gesamtverlaufes, des normalen Ablaufes des Entzündungsprozesses eignen sich daher dünne durchsichtige Stellen nicht. Zur Ausfüllung dieser empfindlichen Lücke dienen auf das Beste Versuche am Kaninchenohre. Das unversehrte Kaninchenohr gestattet mikroskopische Beobachtung nicht. An albinotischen kleinen Ohren kann man sich allerdings durch ganz leichte Verbrühung und Abziehung der vorderen und hinteren Epidermisfläche Fenster von beliebigem Umfange bilden, die ein mikroskopisch ganz klares Bild geben. Doch auch von der Entzündung auf dieser dünnen Fläche gilt, was von anderen dünnen Flächen gilt, die Entzündung geht leicht in Stase über, diese Wahlstelle hat wegen ihrer Kleinheit nur Nachteile, keine Vorzüge vor andern mikroskopischen Wahlstellen. Als makroskopisches Beobachtungsobjekt für den Entzündungsprozess hat aber das Kaninchenohr Vorzüge wie gar kein anderes Objekt. Bei hellen Ohren ist die Durchsichtigkeit so klar, dass auch der schwächste Entzündungsfleck, die kleinste Geschwulst der Aufmerksamkeit nicht zu entgehen vermag. Damit verbindet sich der Vorteil, dass in situ völlig ungestört der ganze Verlauf des Prozesses von Beginn an bis zum Ablauf und dem Schwund eines jeden Restes dem Beobachter völlig klar vor Augen liegt. Alle Modifikationen des vielgestaltigen Prozesses unterliegen dem systematischen pathologischen und therapeutischen Experiment. Samuel (65) hat zur Herstellung möglichst isolierter Entzündungsherde das obere Drittel des Ohres allein in Entzündung versetzt und zwar durch Verbrühung auf drei Minuten mit Wasser von 54° C. Da man das Wasser so vollständig durch senkrechte Haltung der Ohrspitze abtropfen lassen kann, dass auch nicht ein Tröpfchen abzufliessen vermag, so bleibt die Entzündungsursache streng auf die Ohrspitze lokalisiert. Man kann nun am Ohre nicht bloss das Schicksal des Entzündungsherdes verfolgen,

sondern kontrolliert, wie an gar keiner andern Körperstelle, einerseits die Beschaffenheit des das Blut in den Entzündungsherd einführenden Arterienstammes und seiner Äste und Zweige, andererseits die Füllung und Beschaffenheit der das Blut aus dem Entzündungsherde abführenden Venen, endlich die Veränderung des ganzen benachbarten Parenchyms. Die Veränderungen und deren allmählicher Wandel, alles bleibt sichtbar. Betreffs der nötigen Kautelen muss auf das Original verwiesen werden, hier haben wir uns nur mit den Resultaten zu beschäftigen. Brüht man auch nur drei Minuten hindurch mit 54° C., so zeigt sich sofort auf der gebrühten Stelle und allein auf sie begrenzt, eine akute Entzündung, unmittelbar bei der Herausnahme und immer mehr sich steigernd. Der Entzündungsrubor ist ein eigentümlicher, nur der Entzündung zugehöriger, der Entzündungsherd zeigt eine ganz allgemeine gleichmässige Röte. Der Arterienstamm mit seinem sichtbaren Doppelbogen ist dauernd erweitert, stark injiziert. Die Erweiterung geht in diesen Fällen meist sofort über die der Sympathikuslähmung hinaus. Die rhythmischen Dilatationen und Kontraktionen der Arterie haben im Bereiche des Entzündungsherdes völlig aufgehört. Auch die grossen Venenstämme bis zu den kleinsten Venulae herab sind sichtlich dilatiert. Die kleinen Venulae sind jedoch weit schwerer, als nach Sympathikuslähmung distinkt und deutlich zu erkennen, weil eine allgemeine diffuse Kapillarhyperämie in bisher völlig unsichtbaren Kapillaren eingetreten ist. Normal sind die Kapillaren des Kaninchenohres so wenig mit Blut gefüllt, dass das Ohr blass aussieht. Auch bei der rhythmischen Gefässdilatation und nach Sympathikuslähmung ist eine deutliche starke Rötung der Arteriolae sowohl wie der Venulae bis zu den Stämmen hinauf nachweisbar, doch bleiben die blassen Zwischenräume deutlich zu erkennen. Auch die Kombination von Sympathicuslähmung und venöser Stauung reicht nicht aus, um das Bild der gleichmässigen Röte hervorzubringen, das wir an einem verbrühten Ohre, wie auch an jedem stark entzündeten Auge erblicken. Das blasse Parenchym hat einer ganz dichten Röte Platz gemacht. In engster Pressung und vollster Ausspritzung mit Blut steht Kapillar an Kapillar. Diese gleichmässige Kapillarinjektion, die auf voller direkter Kapillaratonie beruht, ist ein charakteristisches Merkmal des Entzündungsrubors. Die arterielle Kongestion vermag weder allein, noch selbst mit der venösen Stauung vereint, eine solche Erweiterung der Kapillaren zu erzielen; diese Erweiterung ist auf eine direkte Elastizitätsverminderung der Kapillarwände zurückzuführen. Bei jeder entzündeten Konjunktiva sieht man dasselbe Bild, nur dass hier die Arterien- und Venenstämme tiefer liegen und daher der Beurteilung unzugänglich sind. Auch der Blutfluss lässt sich überall am Ohre prüfen. Sticht man Arterien und Venen eines bloss kongestionierten Ohres an, so fliesst reichlich Blut. Sticht man, zwischen

den sichtbaren Gefässen das blasse kapillarhaltige Parenchym an, so kann man dasselbe an den verschiedensten Stellen durchlöchern, ohne dass auch nur ein Blutstropfen kommt. Aus dem frisch entzündeten Ohre jedoch kommt nicht bloss beim Anstich von Arterien und Venen ein reichlicher Blutaustritt, sondern auch ein nicht unerheblicher aus den perforierten Kapillaren. Auch der Entzündungstumor, die gleichmässige entzündliche Schwellung zeigt sich bei der Verbrühung sofort. Von einer solchen ist nach Sympathikuslähmung gar keine Rede. Sticht man nach Sympathikuslähmung das Parenchym an der Basis an, wo die Lymphe konfluieren muss, so quillt unmittelbar kein Tropfen Lymphe hervor, so wenig wie aus einem gesunden Ohre. Eine erhöhte Transsudation nach Sympathikuslähmung ist also auch auf diesem Wege nicht nachweisbar. Ganz anders am Entzündungsherd. Nach der Verbrühung ist der Entzündungsherd sofort geschwollen, geschwollen dadurch, dass nicht bloss die Blutgefässe, die Kapillaren inkl., strotzend mit Blut erfüllt sind, sondern auch dadurch dass das ganze Parenchym überdies mit Flüssigkeit erfüllt ist. Während der Durchstich durch die Kapillaren senkrecht durch das Ohr hindurch Blutstropfen austreten lässt, ergiebt der flache Horizontalstich unter die Haut des Entzündungsherdes überall Ödem. Höchst auffallend ist der Schmerz bei der akuten Entzündung. Streicht man mit einem stumpfen Haken das Sympathikusohr, so schmerzt es nicht mehr, als ein gesundes. Das akut entzündete Ohr schmerzt aber sehr lebhaft, lebhafter auch als bei Kombination von venöser Stauung mit Sympathikushyperämie, auch lebhafter als nach subkutaner Wasserinjektion ins Ohr. Durch die Gleichmässigkeit und helle Röte des Rubor unterscheidet sich der Entzündungsherd schon makroskopisch von der Kombination, die den ähnlichsten äusseren Effekt hervorruft, der Kombination von Sympathikuslähmung und venöser Stauung. Der Entzündungsherd geht genau so weit wie die Verbrühung, er schliesst strikt mit der Verbrühungslinie bei dieser Verbrühung geringen Grades ab. Der ganze Rest des Ohres bis zur Ohrwurzel ist anfangs völlig klar, ganz blass ohne jede Schwellung und Trübung in voller Integrität, mit Ausnahme des Arterienstammes und der grossen Venen. Der Arterienstamm, während der Verbrühung erweitert, zieht sich später infolge der Verdampfung zusammen. Doch schwindet diese Verdunstungskontraktion bald wieder und macht, je wärmer die Umgebung, desto rascher einer dauernden Erweiterung der Arteria auricularis bis zur Wurzel Platz, eine Erweiterung, die meist über die Sympathikuslähmung hinausgeht. Sie dauert viele Stunden an und bewirkt starke Rötung und Erhitzung des ganzen Ohres und entschiedene Zunahme der Exsudation am Entzündungsherde. Auch schwellen die grossen Randvenen, die das Blut aus dem Entzündungsherde wegführen, nicht aber die Mittel- und

kleinen Venen, das Parenchym bleibt blass, die Kapillaren so schwach injiziert, wie in der Norm. In der ganzen Nachbarschaft des Entzündungsherdes, im Entzündungshofe, ist anfänglich keine Spur von Trübung, von Ödem zu entdecken. Dies dauert mindestens 1/2—1 Stunde, bei schwacher arterieller Kongestion auch 2—3 Stunden an, bis dann ziemlich plötzlich im Entzündungshofe ein neues Schauspiel sich entwickelt. Vom Entzündungsherde ausgehend beginnt eine trübe Schwellung im Entzündungshofe in der Mitte, zuerst in den perivaskulären Räumen der grossen Gefässe, der Arteria auricularis und der Mittelvene. Während diese Trübung mit deutlich fühlbarer, allmählich wachsender Schwellung an den Gefässen herunterkriecht, breitet sie sich auch nach allen anderen Richtungen aus, so dass nach etwa 4—5 Stunden das ganze Ohr bis zur Ohrwurzel eine gleichmässige trübe Schwellung darbietet, die ganze Fläche von 4—5 cm Länge und mehreren Centimetern Breite ist völlig überschwemmt. Dabei fehlt jede Spur eines entzündlichen Rubors im ganzen Entzündungshofe. Dass dies Entzündungsödem im Hofe ausschliesslich aus dem Entzündungsherde stammt, vom Herde aus sich ausbreitet, lehrt der Augenschein. Sticht man getrübte Stellen an, so perlt ein Tropfen hervor, man muss schon ziemlich kräftig drücken, ehe man eine grössere Ödemmenge aus den Maschen des Bindegewebes hervorpressen kann. Wie die Untersuchung ergiebt, findet sich in der eiweisshaltigen Flüssigkeit ein ganz geringer Gehalt von Leukocyten, doch fehlen sie durchaus nicht. Nunmehr ist das Ohr, trotzdem nur die Spitze verbrüht worden war, von der Spitze bis zur Wurzel ganz gleichmässig stark geschwollen, schwer und fällt seines Gewichtes wegen herab. Das ganze scheint jetzt ein Entzündungsgebiet zu sein. Deutlich zeigt jedoch die obere Hälfte eine stärker rote, die untere eine blasse Farbe, doch ähnelt sich das Kolorit, indem die Rötung der oberen Hälfte durch das Exsudat gedämpft wird und andererseits durch Ansammlung von Exsudat auch auf die Gefässe des Entzündungshofes ein schwacher Reiz ausgeübt wird, wie dies auch bei subkutanen Wasserinjektionen ins Ohr nachweisbar ist. Vom Augenblicke der Verbrühung an gerechnet, pflegen alle diese Erscheinungen ihren Höhepunkt in 18—24 Stunden zu erreichen, auf demselben mehrere Stunden zu bleiben. Im Stadium der Entzündungshöhe stehen nun alle Erscheinungen in vollster Blüte. Am Entzündungsherde haben sich nun zu allen früheren Erscheinungen mehr oder weniger grosse Blasen hinzugesellt. Auch hier ergiebt die mikroskopische Untersuchung anfangs eine fast wasserklare Flüssigkeit, in der nur noch wenig Leukocyten aufzufinden sind. Die Arterie übertrifft den Umfang, nach blosser Sympathikuslähmung, um die Hälfte und mehr, die Temperatur bleibt erhöht, geht aber nicht über die der Sympathikuslähmung hinaus. Durchsticht man den Entzündungsherd

an den verschiedensten Stellen, so quillt überall, auch aus den erweiterten Kapillaren, Blut hervor. Auch der Dolor ist jetzt am heftigsten. Bei Streichung des Herdes mit einem stumpfen Instrument fährt jetzt das Tier zusammen, als wenn es von elektrischen Schlägen getroffen würde. Dieser Dolor endigt genau mit der Grenze des Entzündungsherdes. Der Entzündungshof, der jetzt durchaus nicht weniger infiltriert und geschwollen ist, als der Entzündungsherd, zeigt keine Spur von Blasenbildung. Die Infiltration erstreckt sich jetzt nicht bloss bis zur Ohrwurzel, sondern auch bis zur Kopfhaut. Die Arterie ist im Hofe kongestioniert, die Venen sind mächtig geschwollen, von einer gleichmässigen Kapillaratonie ist aber keine Spur. Der Entzündungshof sieht schwachrosa, der Entzündungsherd dunkelrot aus. Die Entzündungshöhe bringt die höchste Fieberhöhe, Temperatursteigerung von 38,6 auf 39,6. Nach 36—48 Stunden, von Beginn der Verbrühung an gerechnet, pflegt die Höhe völlig überwunden zu sein, Kongestion, Hitze und Exsudation nehmen nun ab. Das Schicksal von Herd und Hof, das auf der Höhe der Entzündung einander parallel ging, gestaltet sich nunmehr überaus verschieden, im Hof rascher Schwund des Ödems, so dass dasselbe meist nach 2—3 Tagen gänzlich beseitigt ist, im Herde hingegen noch Fortbildung und Reifung einzelner Erscheinungen und ein so schleppender Rückgang der totalen Cirkulations- und Ernährungsstörung, das 14 Tage und mehr zu völliger Wiederherstellung vergehen. Zunächst nimmt das Entzündungsödem im Hofe ab. Diese Abnahme gestattet einen klaren Einblick in die Beschaffenheit der Arteria auricularis. Die Kontraktionen derselben, die auf der Höhe der Entzündung sehr selten waren, nehmen jetzt an Häufigkeit, Dauer und Stärke zu, die Dilatationen werden seltener und unausgiebiger, in Summa: die Kongestion und Hitze nimmt immer mehr ab. Dabei bleiben die grossen Venen nach wie vor dick im Entzündungshofe geschwollen, nehmen an der arteriellen Kontraktion auch nicht den geringsten Teil. Bald werden die Arterienkontraktionen auch rhythmisch, das Ödem schwindet im Hofe gänzlich, während es im Entzündungsherde nur abnimmt. Nach Ablauf des dritten Tages pflegt der Hof ganz klar zu sein, die Arterie in ihm verengt. Jetzt beginnt auch der Abschnitt der Arterie im Entzündungsherde sich zu kontrahieren, während hier alle Venen und das ganze Kapillarnetz sich unverändert gerötet zeigen und mit Blut vollgepfropft sind. Rubor und Calor gehen jetzt im Entzündungsherde ganz auseinander. Die Injektion dauert fort, die Gefässe sind mit teilweise stagnirendem Blut erfüllt, doch der frische Blutzufluss von der Arterie her ist sehr gering. Die Temperatur der Ohrspitze sinkt bis auf 5° gegenüber der Spitze eines Sympathikusohres. Die erhebliche Verminderung des Blutzuflusses geht auch daraus hervor, dass man in diesem Stadium den nicht mehr hell- sondern dunkelblauroten

Entzündungsherd durch und durch stechen kann, ohne dass an den meisten Stellen, von wenigen abgesehen, ein Blutstropfen hervorquillt. Überall sonst treten nur Exsudattropfen auf. Diesem sehr beschränkten Blutzufluss entspricht es, dass die Blutsäule in den Gefässen schwer oder gar nicht verschiebbar ist, schwer kehrt auch das verdrängte Blut wieder zurück. Strychninkrämpfe, welche die Arterie zur engsten Kontraktion bringen, ändern an der Füllung der Kapillaren und Venen nicht das geringste. Auch im Tode nimmt diese Röte nicht ab. Doch verfallen diese Partieen mit ganz beschränkter Blutcirkulation durchaus nicht dem Brande, sondern sind der Wiederherstellung fähig ohne alle grösseren Substanzverluste. Am Entzündungsherde ist erst am neunten Tage ein völliger Rückgang der Schwellung zu verzeichnen. Der längst eitrig gewordene Blaseninhalt verschorft, fällt ab. Zahlreiche violette Entzündungsflecke, von Gefässektasieen herrührend, bleiben zurück, bis allmählich zum 14. Tage der Herd völlig geheilt sein kann unter Abstossung von grösseren oder kleineren Schorfen und Regeneration der Haut. Am Entzündungshofe bleibt weder Abschuppung noch Haarausfall, noch irgend eine Ernährungsstörung zurück. In diesem Gesamtbild der akuten Entzündung ist es deutlich die arterielle Kongestion, welche in die alterierten Gefässwände die grössere Blutmenge hineinführt, dadurch in den Gefässen den Rubor und Calor veranlasst und durch die reichliche Beschaffung des Exsudationsmaterials Tumor und Dolor verursacht. Die Wendung zur Heilung tritt dadurch ein, dass die Arterie innerhalb des ganzen affizierten Gefässnetzes sich zuerst erholt, durch Beschränkung der Blutcirkulation und Exsudation den Prozess zum Stillstand bringt. Die Abhängigkeit des Entzündungsödems von der Stärke der arteriellen Kongestion ist aufs deutlichste dargethan. Damit ist nachgewiesen in wie hohem Grade der Tumor und die Functio laesa. durch die arterielle Kongestion bedingt sind. Die arterielle Kongestion ihrerseits ist zum Teil Effekt der Alteration der Arterienwand, also Koeffekt der lokalen Alteration der Gefässwände, zum Theil aber nachweisbar Effekt der Reflexparalyse der Gefässnerven, hervorgerufen durch die Reizung der sensiblen Nerven, wie bei dem Einflusse der Blutcirkulation und Innervation auf den Entzündungsprozess noch näher auszuführen sein wird. Zur Herstellung des Charakters der akuten Entzündung haben also in einander zu greifen, die Alteration der Gefässwände des ganzen lokalen Gefässnetzes, die Fortdauer der Blutcirkulation, die Verstärkung des Blutzuflusses durch eine bis zur maximalen gehenden arteriellen Kongestion. Die letztere bedingt nicht den Entzündungsprozess an sich, dieser kann auch z. B. beim Emplastrum cantharidum, bei schwacher arterieller Kongestion, nie aber allerdings ohne allen arteriellen Zufluss, eintreten. Doch ist es die arterielle Kongestion, die den kongestiven akuten Charakter des

Vorganges, die Massenhaftigkeit des Exsudats, das Entzündungsödem bedingt, deren Nachlass auch die Rückbildung des Entzündungsprozesses einleitet, natürlich Sublata causa, wenn durch das Weiterwirken der Ursache die Rückbildung nicht unmöglich gemacht ist.

Die Details der Cirkulationstörung sind erst durch Cohnheim (12) zur allgemeinen Anerkennung gelangt; wenn auch Dutrochet und Waller (82) Ähnliches gesehen haben, so scheinen sie sich der Bedeutung ihrer Beobachtung wenig bewusst gewesen zu sein. Über die Triebfedern der einzelnen Vorgänge wird noch viel debattiert. Die Wandstellung der Leukocyten in den Venen wird nach älteren Versuchen von Schklarewski (69) als ein rein physikalisches Phänomen gedeutet. Von fein pulverisierten Substanzen, welche in Flüssigkeiten suspendiert in Röhren strömen, sollen bei Verlangsamung des Stromes die spezifisch leichteren, dann auch die schwereren in die Randzone übertreten. Viel ist über die Auswanderung der Leukocyten gestritten worden. Es handelt sich dabei, wie man jetzt weiss, um durchaus nichts absolut Pathologisches, vielmehr finden sie sich normal in manchen Geweben und wandern nicht bloss in Lymphgefässe, sondern auch in Blutgefässe ein (Bubnoff, Ranvier, Senftleben). Über dem Lymphadenoiden-Gewebe in der Schleimhaut sind sie stets in reichlicher Menge und wandern durch die Epithelzellen, sie durchdringend, an die Oberfläche (Stöhr 74). Auch in den Lungenalveolen sollen sie vereinzelt an die Oberfläche kommen (Siebel). Bei den Entzündungen handelt es sich also nur um ein bedeutendes Plus von Leukocyten. Emigriert dieses Plus oder wird es exsudiert? Exsudation findet jedenfalls statt aus den in der Entzündung durchlässigeren Gefässen mit Hilfe des Blutdruckes, denn in serösen Entzündungen werden fast gar keine Leukocyten, sondern nur Blutserum exsudiert und in hämorrhagischen rote Blutkörperchen, die jeder Eigenbewegung ermangeln. Dieselben Momente müssen auch für die Leukocyten wirksam sein. Ist der Blutdruck stark herabgesetzt, wie durch Unterbindung der zuführenden Arterie, so tritt auch Exsudation, auch Eiterung erst mit der Entwickelung des Kollateralkreislaufs ein. Nichtsdestoweniger wird man, da den Leukocyten einmal die amöboide Bewegungsfähigkeit zukommt, derselben einen Anteil an der oft sehr starken Leukocyten-Emigration zuschreiben müssen. Die Leukocyten haften besser an der Wand an, schicken ihre feinen Ausläufer leichter durch die Gefässwände durch, ziehen und dehnen sich nach Bedürfnis, wandern auch an der Aussenwand leichter fort als die Erythrocyten. Neben der grösseren Durchlässigkeit der Gefässwand und dem Blutdruck wird also auch der Mobilität der Leukocyten ein Anteil zuzuerkennen sein. Ihre Lebensenergie wird nach Thoma (79) durch Kochsalzlösung von 1,5 %, nach Binz (5), Appert, Kerner durch Chinin und Jodoform herabgesetzt,

während Eberth einen derartigen Einfluss des Chinins nicht feststellen konnte. Als die vorzüglichsten Durchwanderungsstellen sehen Arnold (1), Thoma (79), Engelmann (16) die sogenannte Stomata an, eine weiche Kittsubstanz zwischen den Rändern der Endothelzellen, welche bei den mit Zellenemigration verbundenen Cirkulationstörungen eine Änderung erleidet. indem zahlreiche umschriebene Erweiterungen sichtbar werden. Infolge des Durchwanderns von Leukocyten in grösserer Menge an diesen Stellen wird dann die Kittsubstanz noch durchlässiger und es können alsdann an diesen Stellen auch rote Blutkörperchen rasch hinter einander durchtreten.

Es ist neuerdings der Versuch gemacht worden, die ganze Auswanderung der Leukocyten auf Chemotaxis zurückzuführen, ja eine chemotaktische Entzündungstheorie aufzustellen. Die Chemotaxis, die von Pfeffer (56) 1883 zuerst erkannte Anlockung und Abstossung beweglicher Pflanzen- und Tierzellen durch chemische Wirkungen, so von Myxomyceten, Bakterien, Infusorien, Schwarmsporen und Samenfäden, ist von Leber (39), Buchner (7), Massart (47), Bordet (46), Gabritschewsky (18) auch auf die Leukocyten angewandt worden. Leber (36) sagt in seinem Werke: Über Entstehung der Entzündung, 1891 S. 465 folgendes: „Die Frage erscheint wohl berechtigt, ob dieselbe Ursache, welche die Richtung der Wanderung der Leukocyten ausserhalb der Gefässe beherrscht, nicht auch an der Auswanderung derselben aus den Gefässen beteiligt ist und vielleicht den wesentlichsten Faktor dabei abgiebt. Eine Mitwirkung kann nicht von der Hand gewiesen werden, da die Stoffe, welche die Wanderung der Leukocyten beeinflussen bei ihrer Weiterverbreitung durch Diffusion sicher auch in die Blutgefässe gelangen und da kein Grund abzusehen ist, warum sie auf die im Innern der Gefässe enthaltenen Leukocyten, zumal wenn sich diese schon zu der ruhenden Schicht an die Gefässwand angelagert haben, nicht in gleicher Weise wirken sollten wie auf diejenigen, welche schon das Gefässinnere verlassen haben. Er kommt zu dem Resultate S. 475: Was aber die Auswanderung der meisten Blutkörper betrifft, so dürften sowohl Blutdruck als vermehrte Durchlässigkeit der Gefässwände nur Umstände sein, welche das Durchtreten der Leukocyten begünstigen und für die oft so grosse Massenhaftigkeit und Geschwindigkeit der Auswanderung keine Rechenschaft geben. Die eigentliche Ursache muss wohl in den Umständen gesucht werden, welche die latente Bewegungsfähigkeit der Leukocyten anregen und die nach aussen gehende Richtung derselben bestimmen.“ Und S. 437: „Die Gruppierung der Leukocyten an der Entzündungsstelle drängt zu der Annahme, dass die entzündungserregenden Substanzen, nachdem sie durch Diffusion zu den Gefässen gelangt sind, nicht nur die Auswanderung der Leukocyten veranlassen, sondern auch

die Auswanderung beherrschen. Ist die Wirkung der toxischen Substanzen gering, so können die Leukocyten bis an den Ort des Reizes gelangen, ehe sie die Hemmung erfahren.“ Seite 530 heisst es: „Die Entzündung stellt sich als eine Reihe von Vorgängen dar, welche sämtlich durch die Einwirkung der Schädlichkeit hervorgerufen, dem Zwecke, diese zu bekämpfen, dienstbar sind.“ S. 531: „Ubi stimulus, ibi affluxus bezieht sich ebenso wohl auf die Eiterbildung, als auf die entzündliche Hyperämie und Gefässneubildung und findet jetzt in der chemotaktischen Wirkung der Entzündungsreize seine tiefere Begründung.“ S. 631: „Der Nutzen der eitrigen Entzündung beruht auf dem Vorgang der Histolyse und der durch Enzym vermittelten Lösung des Fibrins, welches aus den Blutgefässen infolge der Schädigung ihrer Wandungen austritt und gerinnt.“ So Leber. — Prüft man die Theorie im ganzen, so muss man sagen, dass die chemotaktische Theorie zur Erklärung des ganzen Entzündungsprozesses durchaus unzureichend ist. Die Chemotaxis wirkt auf kleine Entfernungen und mit geringer Kraft. Dass sie bedeutende Widerstände zu überwinden vermag, ist in exakten botanischen Versuchen durchaus nicht dargethan. Bei der Entzündung müsste sie aber veranlassen, dass von der Mitte der Kornea aus eine Attraktion ausgeübt wird auf die in den Randgefässen der Kornea cirkulierenden Leukocyten, eine Anziehung, welche mächtig genug wäre, den Widerstand der Gefässwände und der peripheren Korneazellen bis zur Mitte zu überwinden. Ferner werden Entzündung und Eiterung durch die allerverschiedensten festen Fremdkörper veranlasst, auch durch solche, welche wegen ihrer Festigkeit und Unlösbarkeit gar keine chemotaktischen Einflüsse zu üben vermögen. Eiterung stellt sich auch bei blosser Verbrühung ein und bei Anämie von 8—10-stündiger Dauer, wo von Chemotaxis gar keine Rede sein kann. Die Entzündungen aus mechanischen und physikalischen Ursachen verlaufen aber denen aus chemischen Ursachen so analog, dass völlig verschiedene Erklärungsprinzipien unstatthaft und unausreichend wären. So wenig wie alle phlogogenen Ursachen chemotaktische sind, so wenig sind auch alle chemotaktische Ursachen phlogogene. Gerad die allerersten Umwandlungsprodukte von Eiweisskörpern aus Muskeln, Leber sind nach Buchner ausgezeichnete chemische Lockmittel, es wäre aber sehr gefährlich für unsern Körper, insbesondere für Magen und Darmkanal, aber auch anderwärts, wenn dieselben auch Entzündungsursachen wären. Die Selbstentzündungen in unserem Organismus würden gar nicht aufhören. Gänzlich bedeutungslos wäre die Chemotaxis für die Eintreibung der wenn auch geringen Menge Leukocyten mit dem Entzündungsödem in den Entzündungshof. Wenn sich nach der Verbrühung der Ohrspitze Leukocyten bis zur Ohrwurzel finden, so können sie nicht durch Chemotaxis bis in die Ohrwurzel getrieben sein, sondern sie sind unter wesentlicher Beihilfe der grösseren Durch-

lässigkeit der Gefässwände, durch den Exsudationsdruck getrieben. Mit dem Nachlass der starken arteriellen Kongestion hört dann auch der Exsudationsdruck auf, das Ödem wird resorbiert. Diesen Exsudationsstrom beherrschen also ganz andere Kräfte. Nur als untergeordnetes Moment für die Ansammlung und Festhaltung der Leukocyten an der Läsionsstelle an der bedrohten Stelle könnten Kräfte von so geringer Fernwirkung wie Chemotaxis und taktile Reizbarkeit in Betracht kommen. Nicht die Wanderung der Leukocyten, sondern nur ihre Ansammlung, ihr dauerndes Verbleiben an einzelnen Stellen könnte dadurch vielleicht erklärt werden.

Unter dem frischen Eindruck der unerwartet grossartigen Erfolge der Listerschen Antiseptik wurde die bakterielle Infektion vielfach als das alleinige ätiologische Moment angesehen und insbesondere war es Hüter, der nur eine Ursache der Entzündungen, zumal der eitrigen, anerkennen wollte, die Spaltpilze. Wer früher bereits — Experimenti causa — mit den verschiedenartigsten Entzündungsursachen zu thun hatte, der wusste aber, dass es trotz der Allgemeinverbreitung der Bakterien gar nicht leicht ist, eine grössere Eiterung zu erzielen, dass es von den chemischen Stoffen fast nur in grösserem Umfange mittelst Terpentinöl und besonders mittelst Petroleums gelingt. Indess hat es der experimentellen Arbeit bis in unsern Berichtszeitraum (Kronacher (34) 1890) bedurft, um neben der beim Menschen am häufigsten bakteriellen Eiterung auch die vollständig keimfreie, rein chemische Eiterung über jeden Zweifel sicher zu stellen. Der Ruf „keine Eiterung ohne Mikroorganismen“ ist denn auch verhallt. Als häufigste Eiterbakterien sind jetzt allgemein anerkannt der Staphylococcus pyogenes aureus, dieser in 80% aller Fälle, der ihm nahe verwandte Staphylococcus pyogenes albus und der Streptococcus pyogenes. Dies sind die häufigsten Ursachen unsrer vulgären Eiterungen. Seltner kommen vor der Bacillus pyocyaneus der Micrococcus pyogenes tenuis, der Bacillus pyogenes foetidus und der Staphylococcus cereus albus und flavus. Eine besondere spezifische Bedeutung hat der Neissersche Gonococcus und der Fränkelsche Pneumoniecoccus. Aber neben diesen und andern pyogenen Bakterien giebt es nach den sehr sorgfältigen und einwandsfreien Untersuchungen von Grawitz und de Barry, Scheurlen (72), Rosenbach, Kronacher (34) und zahlreichen andern eine ganze Anzahl völlig keimfrei gehaltener Substanzen, wie Terpentinöl, Petroleum, Argentum nitricum, Liquor ammonii caustici u. a., die in der Subkutis akute und starke Eiterung zu setzen vermögen. Aber auch die sterilisierten Kulturen verschiedener Mikroorganismen wirken in gleicher Weise wie Kadaverin (19), Tuberkulin, Penthamethylendyamin, ja die Leichen der verschiedensten Bacillen, insbesondere der Tuberkelbacillen gehören geradezu zu den stärksten pyogenen Substanzen. Daraus geht aber hervor, dass auch das in den Bakterien wirksame Prinzip ebenfalls

ein chemisches ist, wodurch nun die Eitererzeugung durch Bakterien eine ganz andere Physiognomie erhält. Die Entzündungslehre wird dadurch wieder erheblich vereinfacht. Wenn wir als sicheren Gewinn der Bakteriologie für die Entzündungslehre den Satz festhalten dürfen, dass die Eiterung unter den gewöhnlichen Verhältnissen beim Menschen zumal durch die Anwesenheit von Mikroorganismen entsteht, so dürfen wir nunmehr hinzusetzen, dass die Art ihrer Wirksamkeit in einer durch Gifte hervorgerufenen Alteration der Gefässwände und Gewebe besteht. Also nicht alle Entzündungen sind infektiösen Ursprunges und die infektiösen Ursachen selbst wirken grösstenteils durch chemische Läsion, selten durch Gefässverstopfung und mechanische Läsionen allein.

Seit Cohnheim ist die Exsudation der Leukocyten aus den Blutgefässen unbestritten, gleichviel ob durch Emigration oder Chemotaxis, auf chemische oder bakterielle Anlässe. Neben dieser Herkunft aus den Blutgefässen wurde schon früher von Stricker (76, 77) und Heitzman, neuerdings von Grawitz (22, 24) und seinen Schülern eine Entstehung von Eiterkörperchen aus Schlummerzellen des Bindegewebes behauptet. Die Schlummerzellen des Bindegewebes sollten erwachen, mobil werden und eine reichliche sogenannte kleinzellige Infiltration liefern, ehe nur eine einzige farblose Blutzelle eingewandert oder eine einzige fixe Zelle in Mitose übergegangen ist. Die eitrige Schmelzung beruht nicht auf einer auflösenden Wirkung des Eitergiftes auf Bindegewebe, sondern auf aktive Umwandlung der Intercellularsubstanz zu Zellen. Nach Grawitz ist es eine durchgehendes Gesetz für Bindesubstanzen, für Muskeln und peripheres Nervengewebe, dass sie sich alle aus ursprünglich indifferenten embryonalen Zellen aufbauen, dass sie alle eventuell nach Verlust ihrer charakteristischen Bestandteile (Intercellularsubstanz, Fett, Myosin, Myelin) in denselben zelligen Zustand zurückkehren und endlich wieder durch Übergang der Zellen in den Schlummerzustand zu faserigem Bindegewebe oder Schleimgewebe umgewandelt werden können. Allenthalben sollen in den Geweben diese verborgenen, unseren kernfärbenden Farben nicht zugänglichen und daher nicht erkennbaren Schlummerzellen liegen, die dann bei der Entzündung erwachen, sich vergrössern, durch Kernfarben färbbar und dadurch erkennbar werden. 95% aller vorhandenen Zellen sollen geradezu sich im Schlummerzustand befinden. — Über diese sogenannte Schlummerzellentheorie ist eine ganze Litteratur entstanden, welche von Beneke (3) sehr eingehend dargestellt worden ist. Fast alle namhaften Autoren, wie Weigert (87), Eberth (15) erklären sich gegen diese „Intercellularpathologie". Aus den lang bekannten Bildern entzündeter und neugebildeter Gewebe ist der Nachweis einer Entstehung von Zellen aus Zwischensubstanz nicht geführt. Nicht die Bilder werden geleugnet, sondern die Beweiskraft der

Schlüsse. Ziegler (91) resumiert den von den meisten Pathologen angenommenen Standpunkt gegenwärtig dahin (S. 342): Die bei den akuten Entzündungen in den ersten Stunden und Tagen sich in den Geweben anhäufenden Zellen sind aus dem Blute ausgetretene Leukocyten und es gilt dies insbesondere für alle Zellen, welche den Charakter poly- und mononucleärer Leukocyten tragen. Eine Gewebswucherung stellt sich zwar im Laufe der Entzündung fast immer ein, allein sie vermag erst im Laufe einiger Tage eine grössere Menge von Zellen zu produzieren und die Zellen tragen nicht den Charakter von Lymphocyten. Ein Zweifel über die Herkunft der Zellen besteht nur bei einem Teile der mononukleären Formen, indem das wuchernde Gewebe Zellen produzieren kann, welche den grösseren Formen der mononukleären Leukocyten sehr ähnlich sind und thatsächlich bis jetzt nicht von denselben unterschieden werden können. — Abgesehen davon, dass die Leukocyten sich noch ausserhalb der Gefässwände teilen können, wird bei Katarrhen noch eine ganze Summe von Eiterkörperchen den jungen unfertigen Epithelialzellen zugeschrieben. Manchmal geht ihre Herkunft aus sichern Merkmalen hervor, aus der Flimmerkrone, aus der Epithelzellenform und Gestalt. In andern Fällen zeichnen sie sich noch durch ihren grossen Kern vor den Leukocyten aus. Auch dass andere junge unfertige neugebildete Zellen sich im Eiter der Masse der Leukocyten zumischen, sei zugegeben.

Alle mobilen Zellen, — und die Leukocyten gehören ja zu ihnen, überdies aber auch alle proliferierenden jungen Zellen eignen sich zur Phagocytose. Wir haben dieselbe flüchtig zu Eingang erwähnt, um die allein darauf basierte vergleichende Entzündung zurückzuweisen. Hier haben wir ihrer als einer unter andern Entzündungserscheinungen zu gedenken. Phagocyten können in sich kleine Fremdkörper, abgestorbene Gewebsbestandteile und Gewebstrümmer aufnehmen, also Reste von roten Blutkörperchen, Pigment und Fett ebenso gut, wie Bakterien, Russ und Farbstoffe. Die mobilen Zellen umfliessen die Fremdkörper mit ihrem Protoplasma und ziehen dieselben in ihren Leib hinein. Diese Fremdkörper werden in den Phagocyten zum Teil aufgelöst und zerstört, verdaut, zum Teil erhalten sie sich, zum Teil wachsen sie auf Kosten ihres Wirtes. Teilweise kommen die Phagocyten auch ins Wandern, geraten in die Lymph- und Blutbahn, und werden vorzugsweise alsdann in Milz, Knochenmark und Leber abgelagert. Ob die Phagocyten über die in sie eindringenden Parasiten mächtig werden, oder letztere über erstere oder ob beide mit einander eine Symbiose eingehen, gestaltet sich ungemein verschieden, verschieden nach der Krankheit, der Individualität, der Gesamtheit der chemischen Verhältnisse. Oft gehen die Bakterien in den Leukocyten unter, bei Lepra und Tuberkulose vermehren sie sich sogar und können verschleppt

werden, zu Metastasen Anlass geben. Die „Fresszellen" fressen also nicht immer auf, was sie der Theorie nach auffressen sollen und verbreiten sogar mitunter ein Übel, das sie heilen sollen.

Unter Ansammlung von Leukocyten kommt es bisweilen zur eitrigen Schmelzung, zur Vereiterung, zur Abscessbildung, zur Suppuration. Für diesen Zustand der Vereiterung wäre es aber höchst unzweckmässig, wie Leber (36) S. 508 seines oft citierten Werkes vorschlägt, den Ausdruck Histolyse zu brauchen. Für diese wohlbekannte und recht sichtbare eitrige Schmelzung existiert ein Bedürfnis nach neuen Ausdrücken ganz und gar nicht, wünschenswert bleibt vielmehr der Ausdruck Histolyse für die spurlose, unbemerkbare Auflösung von Zellen und ganzen Gewebspartieen, ohne restierende Zellleichen und ohne Verjauchung, Vereiterung. In dieser Weise gehen spur- und geräuschlos rote und weisse Blutkörperchen unter, Osteoklasten, Sarkolyten, Nervenfasern, die Schwänze der Froschlarven, ganze embryonale Organe beim Menschen und die Thymusdrüse beim Erwachsenen. Die Thatsachen der Zellenauflösung, die, sobald Ersatz ausbleibt, bis zur Gewebsauflösung fortschreitet, diese Thatsachen unter einer einheitlichen Bezeichnung zu sammeln, dazu liegt allerdings ein täglich steigendes Bedürfnis vor. Bleiben wir für die hier vorliegende Frage bei der Bezeichnung „Vereiterung" so machte in Bezug auf die angeblich vereiternde Eigenschaft der Leukocyten Leber einen Versuch geltend, wonach eine in die vordere Augenkammer gebrachte, entzündungserregende Substanz bei sicher nachgewiesener Abwesenheit von Mikrobien eine von innen her beginnende Erweichung der Hornhaut und Sklera hervorruft. Dahin rechnet er die Wirkung der Injektion gekochter Aufschwemmungen von Staphylococcus aureus in die vordere Kammer, die eitrige Infiltration der tiefsten Hornhautschichten und Ulceration nach Einführung von Röhrchen mit sterilen Kokkenextrakten oder mit Krotonöl, endlich die gleiche Veränderung nach Einspritzung von Quecksilber oder Einführung von Kupferhydrat in die vordere Augenkammer, wobei die eitrige Erweichung sogar zur Ausstossung des Fremdkörpers führen kann. Er hat Versuche gemacht, in denen das Gewebsstück vor der Einführung in den Körper unter antiseptischen Kautelen mit einer sterilen entzündungserregenden Substanz imprägniert wurde; nach Einführung in die vordere Augenkammer wird dasselbe von einer dichten Leukocyteninfiltration eingenommen, vollkommen erweicht und zur Vereiterung gebracht." — Dem gegenüber muss daran festgehalten werden, dass so wenig in, wie ausserhalb der Entzündung den Leukocyten an sich eine schmelzende, gewebslösende Eigenschaft zukommt. Der schlagendste Beweis dafür ist wohl, dass bei der Petroleiterung Eiterhaufen wie sonst nirgends produziert werden, die wie grosse Knoten hervorragen, aber allmählich der Verfettung und Resorption anheimfallen, ohne trotz ihrer Massenhaftig-

keit den geringsten deletären Einfluss auf die Nachbarschaft auszuüben. Die Leukocyten können es also nicht sein, welche allein für sich Gewebsschmelze erzeugen. Wohl kommt aber die direkte primäre Gewebsläsion zur Geltung, welche in vielen Fällen von vornherein und gleichzeitig mit der Gefässwandalteration die Gewebe lädiert und sie allmählich zum Absterben bringt. Bei den Bakterien kommt noch die Wucherung und Giftproduktion hinzu, welche die Gewebe je länger desto mehr schädigt. Oft handelt es sich auch noch um Störungen der Blutcirkulation und sekundäre Gewebsschmelzung.

Über den Einfluss der Blutcirkulation und Innervation sind neuere Versuche von Samuel mitgeteilt (66). Die älteren Versuche über den Einfluss der Sympathikus-Lähmung gingen immer von dem Standpunkt aus, als Vergleichsobjekt gegenüber der Entzündung des Sympathikus-Ohres die Entzündung des andern intakt gelassenen Ohres zu gebrauchen. An demselben Tiere schien dadurch die passendste und exakteste Gegenprobe hergestellt zu sein. Samuel weist zunächst das Irrtümliche dieser Gegenprobe nach. Wird der Sympathikus einerseits gelähmt, so bleibt das andere Ohr, wenn auch völlig unberührt, doch deshalb nicht unverändert. Die grössere Blutmenge, die nach Lähmung des Sympathikus in die Gefässe der korrespondierenden Seite fliesst, rührt von den Gefässen der andern Seite her, diese letztere wird also um so viel blutärmer anämischer oder doch ischämischer. Uno actu bekommen wir also auf der einen Seite eine hyperämische, auf der andern eine ischämische Entzündung, beiderseits aber nicht eine Entzündung normalen Verlaufes. Zur Kontrolle müssen wir uns also der Entzündung, der ganz gleich graduierten Entzündung, eines bis dahin ganz gesunden Ohres bedienen. Mit diesem Massstabe gemessen, geben die früheren Versuche keine stichhaltigen Resultate. Wird die Ohrspitze mit Wasser von 54 ^{0} C. 3 Minuten hindurch gebrüht bei einem Ohre mit frischer Sympathikuslähmung und dem gegenüber bei dem Ohre eines ganz gesunden Tieres, so erhalten wir bei dem Sympathikustiere eine kongestive Entzündungsform, die kongestiven und exsudativen Entzündungserscheinungen sind vermehrt und verstärkt. Trotzdem verlaufen die Fälle günstig, doch ist durchaus nicht zu konstatieren, dass sie etwa günstiger, wie die gewöhnlichen Entzündungsfälle ohne Sympathikuslähmung verlaufen. Im Gegenteil verlaufen diese letzteren rascher und minder heftig. Die Arterienkontraktion, welche bei der Entzündung überall den Wendepunkt zur Rückbildung einleitet, tritt bei gleichzeitiger Sympathikuslähmung hier mindestens 24 Stunden, meist noch später ein und wird nie in gleichem Grade vollständig wie in gewöhnlichen Entzündungsfällen. Immerhin hat die Arterie die Tendenz sich zurückzubilden, wenn auch diese Tendenz durch die vorhandene Vasomotorenlähmung bis zu

einem gewissen Grade paralysiert wird. Ebenso fanden de Paoli (55), Roger (61), und Ochotine (54), dass nach Sympathikuslähmung alle Entzündungen, sowohl die durch Verbrühung entstandenen, als auch die parasitären, durch Streptokokken verursachten, einen kongestiven stärkeren Verlauf nehmen.

Über den Einfluss der Anämie auf den Entzündungsprozess waren von Samuel schon früher (63, 64) zahlreiche schlagende Versuche am Kaninchenohre mitgeteilt worden. Zum Verständnis der später auszuführenden Beobachtungen seien die Versuchsresultate betreffs der Anämie kurz rekapituliert. Ohren, die durch einseitige Karotisunterbindung oder durch volle Durchreissung und Loslösung der Arteria auricularis an der Ohrwurzel anämisch geworden, zeigen, solange sie übrigens ungestört bleiben, auch nicht die geringste Ernährungsstörung; sie sind blass, kühl, sonst normal und bleiben normal. Aber auf Entzündungsursachen reagieren anämische Teile anormal, da infolge der Anämie eine Kongestion in ihnen nicht sofort einzutreten vermag. Bei Ausbleiben der Kongestion zeigt sich alsdann in den alterierten Venen eine itio in partes, d. h. eine Sonderung weisser Blutkörperchen, die sich in Form von hellen, bläschenähnlichen Klümpchen im Gefässlumen vorzugsweise an den Teilungsstellen zusammenballen. Tritt später die arterielle Kongestion ein, so lösen sich durch den Blutstrom die Klümpchen wieder, die Tendenz zur Adhäsion der Leukocyten an der Gefässwand bleibt aber in Form der Wandstellung zurück. Mit der Kongestion tritt jedenfalls immer erst Rubor, Calor, Exsudation und Trübung ein. Bleibt die Kongestion von der Arterie her völlig aus oder tritt sie bei hoher Luftwärme spät ein, so wandelt sich die itio in partes, je wärmer die Aussenluft, desto früher, in vollen Blutstillstand, in Stase um, mit schliesslich völligem Untergang der betroffenen Stelle. So Verlauf und Ausgang nach den verschiedensten Entzündungsursachen, insbesondere nach der Verbrühung und Krotonisierung. — Bei einer derartigen Anstellung der Anämieversuche würde ohne Entzündungsursachen die Blutcirkulation zwar schwach, aber vollständig ungehindert und für die Ernährung ausreichend bleiben. Desto schlagender geht aus diesen Versuchen hervor, welch wichtige unentbehrliche Komponente des Entzündungsprozesses die Kongestion bildet. — Je schneller nach der eben gedachten Anämie der Kollateralkreislauf sich einstellt, desto rascher wird auch die Reaktion gegen Entzündungsursachen wieder eine ganz normale. Auf die Vollendung des Kollateralkreislaufes üben die Nerven einen hochgradigen Einfluss aus in der Art, dass nach Durchschneidung der sensiblen Nerven sich der Kollateralkreislauf verzögert, nach Durchneidung des Sympathikus er sich beschleunigt. Werden sensible und vasomotorische Nerven zusammen gelähmt, so kommt der Kollateral-

kreislauf so rasch zu stande, wie nach Lähmung der vasomotorischen Nerven allein. Wenn also nach Samuel nach Durchschneidung der sensiblen Nerven allein der Kollateralkreislauf bei Unterbindung der Karotis um das doppelte und dreifache der sonstigen Zeit verzögert wird, so trägt der alsdann ausbleibende Reflex der sensiblen Nerven auf die Gefässnerven daran Schuld.

Über diesen für die Kongestion und dadurch für den Entzündungsprozess so wichtigen Reflex zwischen sensiblen Nerven und Vasomotoren haben van der Becke-Callenfels und Lovèn im Ludwigs-Laboratorium schon 1864 sehr wichtige Versuche gemacht. Durch centrale Reizung der sensiblen Nerven wird zunächst eine kurze Verengerung, dann eine länger dauernde Erweiterung der Ohrarterie und konsekutiv des ganzen Gefässnetzes herbeigeführt. Die Erweiterung ist grösser als die nach Lähmung der Gefässnerven zu beobachtende, bringt aber auch niemals eine diffuse Kapillarhyperämie zu Wege. Auf diese Erweiterung folgt wieder, entweder noch während der Reizung oder bald nach derselben, eine Gefässverengerung, die beträchtlicher sein kann, als sie vor der Reizung gewesen. Bei einer analogen Reizung des N. dorsalis pedis zeigt es sich ganz klar, dass die geschilderten Veränderungen der Arterie allein dem von dem Reflex betroffenen Hauptaste zukommen, nicht aber oder nur äusserst wenig auf den Hauptstamm der Arterie übergreifen. Während im Aste die Pulsationen gewaltig auftraten, waren sie im grossen Arterienstamme sehr unbedeutend und wurden bei der Reizung gar nicht verstärkt. Der Ast wurde also weiter wie der Stamm. Der Reflex zeigt sich zwar meist allein, jedenfalls am stärksten auf derselben Seite, bisweilen aber auch, wenn auch stets weit schwächer, auf der korrespondierenden Stelle der anderen Seite. Samuel fiel bei Anstellung dieser Versuche mittels häufig wiederholter Quetschung der Ohrspitze auf, wie ausserordentlich rasch nach Aufhebnng der Aurikularreizung die Arterienkontraktion wieder wie auf Kommando eintritt, so dass jeder Gedanke an die vorherige Übermüdung der Wandmuskulatur ausgeschlossen ist. Der ganze überaus exakte Vorgang macht durchaus den Eindruck, dass durch die centrale Reizung der sensiblen Nerven eine plötzliche und bis in die äusserste Peripherie gehende komplete Hemmung der Vasomotoren eintritt, eine Hemmung, deren Aufhebung unmittelbar wieder zur Wiederaufnahme der Thätigkeit der Gefässnerven, d. h. zu sofortiger Gefässenge führt. Weiter gelang es durch alternierende Quetschung nur zweier Stellen diese ausserordentlich heftige reflektorische Kongestion stundenlang zu unterhalten.

Durch diese Fundamentalversuche über den Einfluss der Hyperämie und der Anämie auf die Entzündungskongestion und über die Wirkung des Reflexes der sensiblen Nerven auf die vasomotorischen werden nun nach-

folgende Versuche Samuels (66) über den Nerveneinfluss auf den Entzündungsprozess verständlich. Wird links der Sympathikus gelähmt, rechts der Auricularis major und minor und beide Ohren a tempo in Wasser von 54° 3 Minuten gesteckt, a tempo herausgezogen, so ist der Entzündungsverlauf auf beiden Ohren ein vollständig verschiedener. Links entsteht eine kongestive Entzündung mit ihren lebhaften Erscheinungen und zögerndem Verlauf, rechts treten keine Entzündungserscheinungen ein, sondern fast nur Gerinnungsphänomene in den Blutgefässen, mit vollem Untergang der ganzen Partie. Der Unterschied kann nicht grösser sein als er ist, links nach einigem Zögern volle Restauration, rechts gänzliche Nekrose der verbrühten Partie. Der Unterschied ist scharf, aber völlig erklärbar, die arterielle Kongestion blieb rechts aus, einmal, weil die Sympathikushyperämie links das Blut ablenkte, alsdann, weil durch die Anästhesie auch die Möglichkeit der reflektorischen Kongestion rechts ausgeschlossen war. Es blieb also rechts bei der Anämie, daher kam es unter dem Einfluss der Entzündungsursache zu Stase und Brand. Daraus geht hervor, dass rein durch Nerveneinflüsse ohne jede direkte Verlegung der arteriellen Bahn eine starke indirekte arterielle Anämie erzeugt werden kann und damit eine Unfähigkeit zur Kongestion, welche den verhängnisvollsten Einfluss auf den Verlauf der Entzündungen ausübt.

Kapillaren werden in der Regel als passive Anhängsel der Arterien angesehen, die demnach ohne weiteres das Schicksal der Arterie in Blutfülle und Armut zu teilen haben. Offenbar mit Unrecht. Das Lumen der Kapillaren wird, nach Roy und Brown, obwohl sehr variabel, doch durch äusseren Druck auffallend wenig beeinflusst, was auf eine aktive Kontraktilität der Kapillarwand deutet. Eine solche Kontraktilität hat Stricker schon immer auf Grund direkter Beobachtungen behauptet. Sauerstoff des Blutes verengt, Kohlensäure erweitert sie. Wie selbständig die Kapillarwand ist, geht aber vor allem daraus hervor, dass sie bei arterieller Hyperämie und bei venöser Stauung sich sehr wenig erweitert und der Blutfülle einen erfolgreichen Widerstand entgegensetzt. Nur wenn die Kapillaren selbst direkt atonisch werden, wie beim Entzündungsprozesse, dann dehnen sie sich zu einer Weite aus, die sonst nirgends erreicht wird. Über die Innervation der Kapillaren ist bisher noch nichts Sicheres bekannt.

Auch die Venen sind wir nicht gewohnt, als selbständige Gebilde zu betrachten, obschon sie nachweisbar eine starke Muskulatur besitzen, wenn auch eine geringere, als die kleinen Arterien. An der Flughaut der Fledermäuse pulsieren die Venen aktiv, ebenso bei allen Säugetieren die Endstücke der Hohlvenen und Lungenvenen und zwar synchronisch mit den Ventrikeln. Diese Pulsation hört bei den Fledermäusen nicht auf,

bei Durchschneidung der von aussen zutretenden Nerven, muss also auf innerer gangliöser Innervation beruhen. Neuerdings ist es nun Mall (45) gelungen, motorische Nerven in der Pfortader nachzuweisen. Nach Unterbindung der Aorta dicht unterhalb der Art. subcl. sinistra konnte er durch Reizung der N. splanchnici die Vena portae bis zum Verschwinden ihres Niveaus verengen. Da, was von der Pfortader gilt, nicht minder auch bei anderen Venen Geltung haben wird, so eröffnet sich dadurch der Ausblick, dass auch die Venen dem direkten Nerveneinfluss unterliegen, einem Nerveneinfluss, der auch für den Entzündungsprozess Einfluss und Geltung beanspruchen kann.

Unsere Kenntnis der Säftecirkulation im Entzündungsprozess ist höchst lückenhaft, so lange wir die Lymphcirkulation nur unvollständig übersehen. Wir haben leider nur wenige zuverlässige Zahlen. In 3 Stunden fliessen aus einer gesunden Hundepfote nur 4 ccm Lymphe mit 4—5 % festem Rückstand. Bei der venösen Stauung steigt die Lymphmenge in derselben Zeit auf 28,5 ccm, aber doch nur mit 2—3 % Rückstand, in der Entzündung aber auf 28,5 ccm mit 7 % festem Rückstand. Dies gilt natürlich nur von Entzündungen mit kongestivem Charakter bis zur Höhe der Kongestion. Hier reichen aber sogar diese Zahlen für die Lymphabscheidung nicht aus, da die Masse des Entzündungsödems hinzugerechnet werden muss. Wird das Entzündungsödem zum Teil ausgedrückt, so ersetzt es sich nicht rasch wieder, es dauert einige Zeit, bis der alte Umfang wieder hergestellt ist. Ist die Kongestion schwach, versagt die Blutcirkulation durch Stase mehr oder minder, so nimmt auch natürlich die Lymphmenge ab. Hervorzuheben ist der normalen Lymphe gegenüber der Eiweissreichtum der Entzündungslymphe und die Eiweissarmut der Stauungslymphe, während der Salzreichtum der Lymphe unverändert bleibt. Die Stauungslymphe gerinnt spät und nur in zarten Flöckchen, die Entzündungslymphe bald zu einer festen Gallerte wegen ihres Gehaltes an Leukocyten. Die Rolle der Lymphe für die Resorption des Entzündungsödems und der Exsudate, ihre Weiterführung in die Lymphdrüsen braucht nur gestreift zu werden. Hingegen muss auf die Lymphbildung nach den Untersuchungen Heidenhains, aufmerksam gemacht werden, in denen derselbe durch scharfsinnige Experimente und sorgfältigen Überlegungen zu dem Schlusse kam, dass schon die normale Lymphbildung nicht durch Filtration, sondern durch eine Art Sekretion erfolgt und dass die Triebkraft der Sekretion in der Kapillarwand selbst liegt (27). „Sind aber die Kapillarzellen nicht Filter, sondern sekretorischer Thätigkeiten fähig, so werden sie für die Zufuhr chemischer Materialien sorgen können, auch ohne grosse Wassermengen in Bewegung zu setzen. Da chemische Reizung der Kapillaren erwiesen ist, so können die Stoffwechselprodukte der verschiedenen Or-

gane als Reize auf die Kapillarzellen wirken, derart, dass sie in jedem Organe die Absonderung der Substanzen veranlassen, welche deren Bedarfskonto entsprechen z. B. in der Leber der Kohlenhydrate für die Glykogenablagerung, in der Milchdrüse der Eiweiskörper". Vollständig unbekannt ist der Einfluss der Nerven auf diese Lymphsekretion, wenn man nicht ältere Versuche von Lautenbach und von Holz hierher beziehen will, nach denen eine mangelhafte Resorption von Kochsalzlösung nach Zerstörung des Gehirns und Rückenmarks erfolgt ist. Will man für die entzündliche Exsudation einen pathologischen Zustand des Endothels der Gefässwände geltend machen, so sieht man, mit wie komplizierten Faktoren bei der pathologischen Lymphe und beim Exsudat zu rechnen ist.

Über die entzündliche Neubildung ist insoferne eine nahezu allgemeine Einigung erreicht, als der früher von Ziegler (89) ventilierte Gedanke, einer Beteiligung der Leukocyten an der Neubildung von ihm selbst aufgegeben worden ist. Die Leukocyten gehen unter. Auch hier wachsen die Gewebe in der Kontinuität der Generationen unter Metaplasie nah verwandter Gewebe. Betreffs der Ursache der Proliferation unterliegt es keinem Zweifel, dass in den meisten Geweben die Abnahme der Wachstumswiderstände genügt, um die Wachstumskraft zu entfesseln, die nur gebändigt, nicht aufgehoben ist. Die Abnahme der Wachstumswiderstände genügt, also Nachlass des Druckes, Aufhebung des Gleichgewichtes, Verminderung der Spannung zur Entfaltung der nur schlummernden, nicht aufgehobenen histogenetischen Energie. Dieser Modus ist sichergestellt, er ist am eklatantesten von Samuel beim Federwachstum nachgewiesen. Ob nun in proliferationsfähigen Geweben auch die Zunahme des Innendrucks durch Eindringen geeigneter Ernährungsflüssigkeit, ob Eindringen von Parasiten, Reizstoffen und Fremdkörpern genügt, um die Karyokinese anzuregen, dies ist der vieldiskutierte Punkt. Der Bezeichnung derartiger Fremdkörper als Wachstumsreize steht der Umstand entgegen, dass es sich meist um deletäre Stoffe handelt, die eher geeignet sind, Zellen zu zerstören, als sie zu einer so komplizierten Thätigkeit anzuregen, wie Wachstum und Zellteilung sind.

Auch im Granulationsgewebe will Julius Arnold (1) nur den Wanderzellen die Fähigkeit zuschreiben, provisorische und transitorische Bestandteile desselben abzugeben. Die Wanderzellen vermögen sich wohl sehr lange als epithelioide, spindelförmige und verästelte Formen zu erhalten, werden aber doch später durch kontinuierlich hereinwachsende, jedenfalls bleibende Fibroblasten ersetzt.

Unter dem Titel „Über eine Art von Immunität nach überstandener Krotonentzündung" schildert Samuel (68), dass ein Kaninchenohr nach eben überstandener Krotonentzündung gegen alsbald erneute Kroton-

ölapplikation wesentlich anders, weit milder, als ein gesundes Ohr reagiert. Es geschieht dies auch, wenn das Ohr regelmässig und systematisch krotonisiert wird acht Tage hindurch und länger, überlässt man aber eine von der Krotonentzündung geheilte Fläche ganz ungestört sich selbst, so stellt sich unter voller Regeneration der Epidermis und rascher Wiederbehaarung spätestens in 4—5 Wochen auch die frühere normale Entzündungsfähigkeit wieder her. Diese Art von Immunität stellt sich nur auf dem früher entzündeten Ohre ein.

Viel weiter gehend und nicht bloss auf örtlicher Abstumpfung beruhend ist die Immunisierung, welche Ehrlich nach Abrin und Ricin genau wie nach Bakterien und Bakterientoxinen konstatiert hat. Durch systematische Ricinapplikationen von minimalen unschuldigen Dosen an immer steigend, lassen sich schliesslich fünffache Mengen der tödlichen Dosis vertragen. Die Ricinimmunität zeichnet sich durch Schnelligkeit der Entwickelung, kritisches Einsetzen am sechsten Tage aus, und nicht bloss in den Organen, auf welche die Applikation stattgefunden hatte, sondern im ganzen Körper, bei subkutaner Injektion z. B. und bei Applikation aufs Auge. Dadurch, dass das Blutserum eines derartig ricin- und abrinfest gemachten Tieres sich auf ein ganz gesundes Tier übertragen lässt mit dem Erfolge, dass nun auch dieses Tier ricinfest wird, sieht man sich zu dem Schlusse gezwungen, dass im Blute des erst immunisierten Tieres eine Antitoxinbildung stattfinden müsse und dass dieses Antitoxin übertragbar sei.

Die Entwickelung von Geschwulstbildung aus chronischen Entzündungen ist durch neuere Untersuchungen nicht weiter gefördert worden. Man weiss, dass die Entzündungs- und Geschwulstbildung dabei sowohl durch infektiöse, wie durch nichtinfektiöse Ursachen hervorgerufen sein kann. Bekannt sind die Paraffinkrebse, die sich an Stellen alter chronischer Entzündungen bilden. In Gallenblasen, die Steine enthalten, bilden sich öfter Gallenblasenkrebse, Magenkrebse leicht am Rande oder in der Narbe eines Magengeschwüres. Im Kehlkopf finden sich Krebse auf der Basis oder auf Narben von tuberkulöser oder auch syphilitischer Granulationswucherungen (91).

In der Meinung, dass es unmöglich ist, einen bestimmten pathologischen Vorgang als gemeinsames Kriterium der Entzündung aufzustellen, hat E. Neumann (52) in einem Aufsatz „Über den Entzündungsbegriff" vorgeschlagen, überhaupt das Zweckmässigkeitsprinzip zur Basis des Entzündungsbegriffes zu machen. „Wenn wirklich die Vorgänge bei derselben einem bestimmten Ziele zustreben, so lässt sich erwarten, dass der Organismus je nach der Art und Weise des stattgefundenen schädlichen Eingriffes verschiedene Wege zur Erreichung dieses Zieles einzuschlagen ge-

nötigt und bei der Reichhaltigkeit der ihm zu Gebote stehenden Mittel auch dazu befähigt sein wird." „Die Entzündung würde sich nach dieser Auffassung, sagt E. Neumann weiter, anreihen an die physiologischen Begriffe der Verdauung, der Atmung, der Zeugung und an den pathologischen Begriff der Regeneration, denn auch hier handelt es sich um eine Kombination von Vorgängen sehr verschiedener Art, die nur das Gemeinsame haben, dass sie sämtlich einem bestimmten Zwecke dienen. Wäre uns dieser unbekannt, so müsste uns trotz der genauesten Kenntnis der einzelnen Vorgänge ihre Zusammengehörigkeit zweifelhaft bleiben und die Aufstellung jener Begriffe wäre unmöglich gewesen. Unter Entzündung ist diejenige Reihe von Erscheinungen zusammenzufassen, welche sie nach primären Gewebsläsionen (laesio continui oder Nekrose) lokal entwickeln und die Heilung dieser Läsionen bezwecken." Diese Neumannsche Auffassung ist eine spezielle Anwendung des Pflügerschen teleologischen Kausalgesetzes und lautet mit Pflügers Worten: „Die Ursache eines jeden Bedürfnisses eines lebendigen Wesens ist zugleich die Ursache der Befriedigung des Bedürfnisses oder in anderer Fassung mit spezieller Anwendung auf pathologische Störungen: jede durch eine Krankheitsursache hervorgerufene Veränderung des Körpers hat das Eintreten anderer Veränderungen in ihrem Gefolge, welche den schädlichen Einfluss der ersteren aufzuheben geeignet sind."

Dem gegenüber hat Samuel (67) in einem speziellen Aufsatz „Die Selbstheilung der Entzündung und ihre Grenzen" (67) festzustellen versucht, wie weit überhaupt die Natur die Überwindung der Entzündungsursachen durch den Entzündungsprozess und wie sie alsdann die Rückbildung des letzteren herbeizuführen im stande ist. Gewiss thut auch hier unser Organismus das Beste, was er thun kann. Aber während er für physiologische Aufgaben gut accommodiert ist, ist seine Accommodation für pathologische Aufgaben doch eine sehr beschränkte. Der Entzündungsprozess ist wohl günstiger, als diejenige lokale Ernährungsstörung, die zumeist eintreten müsste, als der Brand, der aber allerdings nur an der unmittelbar affizierten Stelle auftreten würde. Doch ist die Entzündung, wenn auch ein relativ geringeres Übel, als ein ganz lokalisierter Brand, doch oft ein schweres Übel. Er entspricht wenig einer bestimmten Korrelation zwischen Ursache und Wirkung. Feste Fremdkörper, die zu ihrer Lockerung einer grösseren Flüssigkeitsmenge bedürfen, erfahren diese Lockerung erst in sehr langer Zeit. Flüssigkeiten und Parasiten treten meist ihren Gang durch den Körper ganz ungehindert an. Dabei veranlassen manche phlogogene Flüssigkeiten sehr intensive örtliche Entzündungen, obschon sie durch Verteilung und Resorption ihre Regulation und definitive Ausscheidung aus dem Organismus leicht erfahren können. Wo also zur Regulation eine starke örtliche

Entzündung eintreten sollte, da ist sie schwach und träge, wo eine intensive Entzündung eintritt, ist sie zur örtlichen Regulation gar nicht nötig. Wo bei Eindringen von Bakterien starke örtliche Entzündungen notwendig wären zur Demarkierung und Exfoliierung der Keime, da sehen wir alle diese teleologischen Entzündungsaufgaben nur selten und in geringem Masse erfüllt. Von den Gesetzen der Diffussion und Resorption und sehr wenig vom Regulationsbedürfnis sehen wir die Stärke der Entzündungserscheinungen abhängen. Rasch diffusible Stoffe bewirken Gefässalteration auf weite Strecken und somit starke Kongestion und Exsudation, wenig oder gar nicht diffusionsfähige hingegen eine minimale Kongestion, obschon es zur Zielstrebigkeit umgekehrt der Fall sein müsste. Dazu kommt, dass der Entzündungsprozess sich durchaus nicht auf die Läsionsstelle beschränkt, welche allein der Reparatur bedarf, sondern weit darüber hinausflutet. Oft kommt eher eine Panophthalmie zu stande, ehe nur eine ausreichende Lockerung eines Metallsplitters in der Hornhaut des Auges erfolgt. Wie gross ist oft der durch den Entzündungsprozess veranlasste Substanzverlust, wie schädlich die Ansammlung des Exsudats im Entzündungsherde, wie stark die funktionelle Störung durch das Entzündungsödem im Entzündungshof. Unter dem Gesichtspunkte der Überwindung der Entzündungsursache und des Prozesses müssen vielmehr die Entzündungen geradezu in drei verschiedene Gruppen geteilt werden, in sufficiente, insufficiente und excessive Endzündungen. Nur die sufficienten sind es, die notdürftig den teleologischen Ansprüchen etwa entsprechen, die excessiven gehen durch Umfang und Stärke weit über das Regulationsbedürfnis hinaus, schädigen das Leben des Teiles, ja des Individuums, die insufficienten chronischen Entzündungen bleiben hingegen unter diesem Bedürfnis zurück, werden mit der Krankheit spät oder gar nicht fertig. So unvollkommen ist die Teleologie der Entzündungsprozesse.

2.

Hämorrhagie und Pigmentbildung.

Von

M. B. Schmidt, Strassburg.

Litteratur des Jahres 1894.

I. Hämorrhagie.

Manchot, Hämorrhagische Diathese bei einem Morphinisten während der Entziehungskur. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 20. Vereins Beilage. S. 20.

II. Pigmentbildung.

1. Goebel, Über Pigmentablagerung in der Darmmuskulatur. Virch. Arch. Bd. 136.
2. Hintze, Über Hämochromatose. Virch. Arch. Bd. 139. S. 459. 1895.
3. Jooss, Über den Ursprung des Pigments in melanotischen Tumoren. Dissert. München.
4. v. Kahlden, Über die Ablagerung des Silbers in den Nieren. Zieglers Beiträge. Bd. XV.
5. Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Arch. Bd. 135.
6. Lubarsch, Über Hämorchromatose. Sitzungsberichte der naturforschenden Gesellschaft in Rostock. 1894.
7. Manasse, Über die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und dem venösen Kreislauf. Virch. Arch. Bd. 135.
8. Marc, Beiträge zur Pathogenese der Vitiligo und zur Histogenese der Hautpigmentierungen. Virch. Arch. Bd. 136.
9. Post, Über normale und pathologische Pigmentierung der Oberhautgebilde. Virch. Arch. Bd. 135.

I. Hämorrhagie.

Die beiden Formen der Hämorrhagie, welche nach den feineren anatomischen Vorgängen unterschieden werden, die per rhexin und die per diapedesin, haben bezüglich ihres Vorkommens noch keine scharfe gegenseitige Abgrenzung erfahren. Sicher ist, dass die Diapedese, die Durchwanderung roter Blutkörperchen durch die Wand der Kapillaren und kleinen

Venen entsprechend den Stomata der Kittsubstanz zwischen den Endothelien nur kleine Extravaaste zu liefern vermag: Im Gewebe stellen sich dieselben als Ecchymosen, Petechieen dar, und wenn sie in freie Räume, besonders seröse Höhlen erfolgen, mischen sie sich dem meist unter denselben Bedingungen entstandenen Transsudat bei. Alle grösseren und rasch auftretenden Blutergüsse sind auf Rhexis zu beziehen, indessen müssen auch gewisse kleinere Blutungen, besonders wenn sie um kleine Arterien herumliegen — z. B. die Hämatome der Gefässscheiden im Gehirn, die sogenannten dissecierenden Aneurysmen — auf echte Zerreissung kleiner Äste zurückgeführt werden.

Als Bedingungen der Diapedese sind durch direkte Beobachtung unter dem Mikroskop sichergestellt worden 1. Entzündung und vor allem 2. venöse Stauung; und als die wesentlichen Momente, welche die Kittleisten durchgängig machen, müssen danach erhöhter Druck im Innern und vermehrte Wandspannung angesehen werden. Unter diesen Verhältnissen kombiniert sich die Auswanderung der roten Blutkörperchen in der Regel mit Vermehrung des Transsudatstromes aus den Gefässen, und so erlauben gewisse Hämorrhagieen durch diese Kombination einen Rückschluss auf ihre Genese per diapedesin: Vor allem die blutigen Ödeme bei Stauung, die blutigen Transsudationen in die serösen Höhlen bei Tuberkulose und Carcinomatose der serösen Membranen (v. Recklinghausen), ferner im Gewebe die verstreute Einlagerung roter Blutkörperchen ohne scharfe Abgrenzung; und vielleicht sind auch die ringförmigen kleinen Hämorrhagieen, z. B. der kapillären Retinablutungen bei perniciöser Anämie Quinckes als Ausdruck der Diapedese aufzufassen, wenn man Klebs Erklärung beistimmt, dass zuerst die Hämorrhagie das Gefäss gleichmässig dicht umgiebt, und dann, wenn das letztere nicht von der Cirkulation ausgeschlossen wird, wie nach der Zerreissung, eine Resorption der dem Gefäss benachbarten Schichten erfolgt.

Für die nicht traumatischen Rhexis-Blutungen sind zwei Momente als bedeutungsvoll bekannt: Erhöhung des Blutdruckes und Veränderung mit Widerstandsabnahme der Gefässwand. Für viele Hämorrhagieen reichen diese beiden Bedingungen zur befriedigenden Erklärung aus; ob sie bei allen Blutergüssen die in letzter Linie bedingenden Faktoren darstellen, mag noch unentschieden sein, z. B. für die neuropathischen Blutungen. Bei der Vermehrung des Blutdruckes kann es sich um eine relative Steigerung handeln, die dadurch hervorgerufen wird, dass der Druck der Atmosphäre abnimmt, wie es unter dem Einfluss der Schröpfköpfe geschieht, obwohl hier ausserdem noch Stauungen im Schröpfkopfhals im Spiele sind; Einathmungsbewegungen bei behindertem Luftzutritt wirken ähnlich den Schröpfköpfen und führen zu den besonders vom Neugeborenen bekannten

subpleuralen und subperikardialen Ecchymosen. Die relative Blutdruckerhöhung, welche bei Tunnelarbeitern, Tauchern etc. nach dem Übergang aus komprimierter Luft in die gewöhnliche Atmosphäre auftritt, ist wohl nicht direkt als Ursache der unter diesen Verhältnissen beobachteten Blutungen anzusehen; vielmehr werden die letzteren auf embolische Gefässverstopfungen durch die im Blute freiwerdenden Blasen der unter dem hohen Druck absorbierten Gase, speziell des Stickstoffs zurückgeführt; treten sie doch besonders gern an dem vom äusseren Atmosphärendruck relativ am wenigsten, nur durch die Lymphgefässverbindungen abhängigen Rückenmarke auf.

Im allgemeinen darf angenommen werden, dass bei gesunder Gefässwand eine Erhöhung des Blutdruckes nur an venösen Gefässen zur Ruptur führt; daher rühren die zahlreichen Stauungsblutungen per rhexin — neben denen durch Diapedese — bei allgemeiner besonders aber lokaler Drucksteigerung im Venensystem (Hirnblutungen bei Sinusthrombose u. ähnl.); normale Arterien ertragen, wenigstens in der Regel, auch extreme Drucksteigerungen ohne zu zerreissen, und bei arteriellen Kongestionen, z. B. im Verlaufe von Entzündungen, kommt es im normalen Gefässystem nur zu kapillären Blutungen. Für notorisch arterielle Hämorrhagieen muss eine Erkrankung der Wand vorausgesetzt werden: Beim Platzen der gröberen Aneurysmen ist dieselbe gegeben 1. in der Existenz der Mediadefekte, welche der Aneurysmenbildung selbst zu Grunde liegen, 2. in der durch die allmähliche lokale Dehnung entstehenden Verdünnung, 3. der sekundären Bindegewebsneubildung entzündlicher Natur in der Wand. Für die dissecierenden Aneurysmen der Aorta und ihrer Äste liess sich freilich ein vorher bestehender pathologischer Zustand der Wandung bisher nicht nachweisen und deshalb wird vielfach eine traumatische Entstehung der Intima- und Mediazerreissung angenommen. Für die spontanen arteriellen Hirnblutungen sind als Wandveränderungen von Charcot und Bouchard die miliaren Aneurysmen bezeichnet und regelmässig gefunden worden, während nach anderen (v. Recklingshausen) die Konstanz keine so absolute ist. Für diese übrig bleibenden Fälle muss zunächst die Druckerhöhung allein verantwortlich gemacht werden.

Als massgebender Faktor wirkt die lokale Drucksteigerung ferner bei den kapillären Blutungen durch Gefässverstopfung; nur muss man dann für die Mehrzahl dieser Fälle eine momentan vorübergehende Erhöhung zum Sprengen der Kapillarwand als hinreichend betrachten, da ja schon nach Sperrung grösserer Arterien die örtliche Steigerung des Blutdruckes binnen kürzester Zeit durch Kollateralen wieder ausgeglichen wird, und nach Verlegung einzelner Kapillaren die Ablenkung des Blutes in Nachbarbezirke noch leichter von Statten geht. Hierher gehören wenigstens die-

jenigen multiplen Ecchymosen, welche sich an gutartige Kapillar-Embolieen und Thrombosen anschliessen: Fettembolien, Pigmentpfröpfe bei Malaria, Blutplättchenthromben nach Verbrühungen u. a.; ferner die hyalinen Kapillarthromben bei hämorrhagischen Infarkten (v. Recklinghausen), die während der Sistierung des Blutstroms sich bilden und nach Wiederherstellung der Cirkulation für letztere ein Hemmnis bilden. Dagegen spielt bei den mykotisch embolischen Blutungen im Verlauf septischer Erkrankungen auch die Schädigung der Gefässwand durch die verstopfenden Mikroorganismen eine ursächliche Rolle. Wohl muss dieser Hämorrhagie bei septischer Infektion die hämorrhagische Diathese an die Seite gestellt werden, welche infolge mancher Infektionskrankheiten beobachtet wird, zweifellos die bei ulcerösen Endokarditis, die Blutungen der Haut und inneren Organe bei hämorrhagischen Pocken (Weigert); doch werden in anderen Fällen, z. B. bei Typhus abdominalis (v. Recklinghausen und P. Meyer), Petechialtyphus u. a. in den Ecchymosen Kapillarthromben vermisst, sodass der Gedanke nahe liegt, dass chemische Veränderungen des Blutes die Kohäsion der Gefässwände stören und so die Blutung herbeiführen. Auch für den ausgesprochen hämorrhagischen Charakter der bei den letzten Influenzaepidemien beobachteten Entzündungen, vor allem das relativ häufige Auftreten hämorrhagischer Encephalitis, ist noch keine genügende Aufklärung gegeben; nur für die hämorrhagische Beschaffenheit der Influenza pneumonieen hat v. Recklinghausen in den hyalinen Kapillarthromben eine erklärendes Moment gefunden.

In Fällen von verbreiteten Blutungen im Verlauf von Icterus gravis, akuter gelber Leberatrophie und akuter Phosphorvergiftung bleibt die Genese der Blutungen ebenfalls noch unentschieden, denn von Verstopfungen der Gefässe in den hämorrhagischen Partieen konnte bisher nichts nachgewiesen werden; ob aber der besonders bei Phosphorvergiftung meist nicht seltene Befund von Gefässverfettung zur Zerreissung disponiert, mag mit Rücksicht auf das überaus häufige Vorkommen dieser Veränderung ohne jede Blutung zweifelhaft erscheinen; überhaupt ist der Beweis dafür noch nicht erbracht, dass diese Hämorrhagieen wirklich auf Zerreissung beruhen Der Phosphorintoxikation reihen sich noch andere Vergiftungen an, welche mit Blutungen einhergehen können, die mit Platin, Antimon und besonders mit Quecksilber: Mit Vorliebe erscheinen hier die Hämorrhagieen im Darmkanal, jedoch auch an anderen Stellen (Harnblase, Herz, Lungen etc.), ohne dass sich aber an den Gefässen eine anatomisch nachweisbare Ursache dafür hätte eruieren lassen. Von Cohnheim wurde für die Blutungen bei den hochgradigen und andauernden Anämieen und bei der Leukämie die Verschlechterung der Blutbeschaffenheit, vor allem der Mangel an funktionsfähigen roten Blutkörperchen als ein Moment be-

zeichnet, welches eine Läsion der Gefässwandungen nach sich zieht und so die Blutungen veranlasst. Allerdings fehlt es nicht an Mitteilungen über den Befund von Gefässveränderungen und besonders Verstopfungen bei Erkrankungen der erwähnten Art, nur können dieselben noch nicht als beweiskräftig bezeichnet, mindestens nicht verallgemeinert werden. Von Ollivier und Ranviers Leukocytenthromben in den Kapillaren bei Leukämie ist es noch nicht bewiesen, dass sie nicht erst nach der Ecchymosierung zu stande gekommen sind (v. Recklinghausen); Kretschys Beobachtung von gelben, fast nur aus Leukocyten und Fibrin zusammengesetzten Pröpfen in den kleinen Arterien in einem Falle von Leukämie bedarf ebenfalls noch einer ausgedehnteren Bestätigung, ehe man diese Thromben als Ursache der Extravasate auffassen darf. v. Kogerer hat die unter dem Bilde der Purpura sich darstellenden Hauthämorrhagieen, welche bei tuberkulösen, carcinomatösen, senilen Kachexieen sich einstellen können, mikroskopisch untersucht und regelmässig Thromben in den kleinen Venenstämmchen, jedoch auch den kleinen Arterien, gefunden, oft allerdings nur in spärlicher Zahl, in einzelnen Fällen auch Gefässwandverdickungen; indessen ist auch hierbei noch keineswegs entschieden, dass diese Zustände wirklich die Ursache der Blutungen bilden und nicht nur eine neben anderen, dieselbe veranlassenden, einhergehende Veränderung darstellen.

Die hämorrhagische Diathese kann als selbständiges Leiden von akutem und chronischem Verlauf auftreten und zu verschiedenenartigen Krankheitsbildern führen: Skorbut, Purpura hämorrhagica und Morbus maculosus Werlhofii und der in den Familien so exquisit vererblichen Hämophilie. Für diese spontan sich entwickelnden Blutkrankheiten ist nach einer Veränderung der Blutzusammensetzung mit besonderem Eifer gesucht und als Ausdruck derselben Verdünnung des Blutes, Verminderung des Fibrins, Verringerung der Zahl roter Blutkörperchen angesehen worden, ohne dass aber diese Mitteilungen irgend welche Übereinstimmung erkennen lassen und ohne dass die notwendigen Folgezustände der Blutverluste für die Blutbeschaffenheit genügend davon getrennt worden wären. Nach den äusseren Verhältnissen, in denen die skorbutischen Individuen gewöhnlich leben, ist der Änderung des Salzgehaltes der Nahrung eine besondere Bedeutung zugeschrieben, aber von den Einen die Verminderung, von anderen die Erhöhung desselben geltend gemacht worden. Auch angenommen, dass die Blutzusammensetzung der wirksame Faktor ist, so hat sich doch noch keine einheitliche Auffassung darüber gewinnen lassen, in welcher Weise dieselbe den Anlass zur Hämorrhagie abgeben soll: teils ist die dadurch bedingte schlechte Ernährung und Brüchigkeit der Gefässwände herangezogen worden (Cohnheim), teils

eine hypothetische Fähigkeit des Blutes, Niederschläge zu bilden, die kapilläre Embolieen veranlassen (Lewin), in der Art, wie Hayem bei Hunden nach Einführung von Rinderblutserum in die Cirkulation sich kleine Körnchen und durch diese Gefässverstopfungen und hämorrhagische Infarkte bilden sah. Von anderen ist, gleichgültig, ob eine Blutveränderung die letzte Ursache abgiebt oder nicht, als der die Hämorrhagie veranlassende Faktor eine histologisch nachweisbare Gefässerkrankung bezeichnet und so den Blutungen ein „vaskulärer" Ursprung zugeschrieben worden: Uskow hat in Arterien und Kapillaren des Zahnfleisches und Periosts bei Skorbut, Schwellung der Endothelien und Anhäufung von roten und weissen Blutkörperchen gefunden, und Hayem beschreibt wenigstens für einen Teil der Fälle von Purpura haemorrhagica eine disseminierte Arteriitis als diejenige Veränderung, welcher die Extravasationen nach Art der Infarkte folgen; damit ist auf die alte Anschauung Cruveilhiers zurückgegriffen, welcher diese hämorrhagischen Prozesse auf Kapillarphlebitis zurückführte. v. Kogerer fand bei Skorbut und Morbus Werlhofii zwar Gefässthromben in den hämorrhagischen Partieen der Haut ohne dieselben jedoch mit der Blutung in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Für die Hämophilie muss angesichts der ausgesprochenen Erblichkeit und der Thatsache, dass ausser der Disposition gewisser Lokalitäten, besonders der Nasenschleimhaut, zu spontanen Blutungen, alle Gefässbezirke schon nach leichten Traumen zu grossartigen Ergüssen Gelegenheit geben, eine lokale erworbene Gefässerkrankung als Ursache von vornherein ausgeschlossen und höchstens eine angeborene allgemeine Missbildung des Gefässsystems in Betracht gezogen werden. Als solche ist von Virchow in einem Falle die evidente Enge und Dünnwandigkeit der Aorta bei gut ausgebildetem Kapillarsystem bezeichnet worden. Für den Gedanken, dass die auffallend geringe Neigung dieser Blutungen, zum Stehen zu kommen, auf einer herabgesetzten Gerinnungsfähigkeit des Blutes beruhe, sind durch die bezüglichen Untersuchungen keine belegenden Thatsachen zu Tage gefördert worden. v. Recklinghausen verlegt die Neigung zu den spontanen Blutungen bei Hämophilie in die Gefässnerven und stellt damit das Leiden der Gruppe von Hämorrhagieen nahe, welche als neuropathische bezeichnet werden. An erster Stelle dieser Art von Hämorrhagieen steht die Menstruationsblutung, welche als ein durch die Ovulation angeregter reflektorischer Vorgang aufzufassen ist, der sich gelegentlich auch an anderen Schleimhäuten als der des Uterus, vor allem der des Magens und der Nase abspielt; da diese Blutungen an abnormen Stellen hauptsächlich dann auftreten, wenn der Erguss im Uterus nur gering ist, sind sie als vikariierende oder supplementäre bezeichnet worden. Ob Diapedese oder

Gefässzerreissung diesen menstrualen Hämorrhagieen zu Grunde liegt, ist noch nicht aufgeklärt. Eine weitere Gruppe neuropathischer Blutungen knüpft sich an das Bestehen funktioneller Nervenleiden vor allem der Hysterie, und tritt meist nach besonderen Affekten zu Tage, hauptsächlich an der Haut, dann auch an verschiedenen Schleimhäuten, (der Nase, des Uterus etc.); dabei können die Hauthämorrhagieen mit den nervösen Störungen eine ausgesprochene Übereinstimmung in der Lokalisation zeigen: So sah Lanceraux bei einer Hysterica Hemianästhesie und halbseitigen Purpurazustand der Haut auf derselben Körperhälfte. Noch deutlicher tritt diese Abhängigkeit von nervösen Störungen hervor, wenn organische Nervenkrankheiten vorliegen und die Blutungen in der dem erkrankten Nervenbezirk entsprechenden Haut lokalisiert sind: Faisans sah zwei Fälle alkoholischer Neuritis der Unterextremitäten, in denen die Ecchymosen 10—11 Tage nach dem Beginn der neuralgischen Schmerzen erschienen und entsprechend der Ausbreitung des entzündeten Nerven, und zwar deutlichst an die schmerzhaftesten Punkte gebunden, lagen; ähnlich war ein Fall doppelseitiger Ischias mit symmetrischer Purpura. Hautblutungen bei Rückenmarksläsionen sind selten beobachtet und mit Vorsicht zu beurteilen. Indessen wird die Vermutung eines nervösen Ursprungs der Purpura nahegelegt in dem Falle von Chevallier, in welchem bei einem mit multipler Sklerose behafteten Individuum, dessen motorische und sensible Störungen fast ganz auf die rechte Seite beschränkt waren, Pocken auftraten und ausschliesslich an der rechten Körperhälfte hämorrhagischen Charakter trugen; ferner bei der Beobachtung von Strauss über Hauthämorrhagieen bei Tabes: dieselben sassen fast immer an dem Glied und demjenigen Teile des Gliedes, wo die hauptsächlichsten Schmerzen vorhanden waren, aber regelmässig etwas proximal von der dem Schmerzmaximum entsprechenden Stelle, und erschienen mit dem Höhepunkt der Schmerzen. Über das Zustandekommen dieser neuropathischen Blutungen sind noch keine befriedigenden Ansichten gewonnen worden. Wohl wird allgemein eine lokale Kongestion als Folge der Störung vasomotorischer Nervenfasern angenommen; ob aber diese allein ausreicht, ob nicht etwa trophische Veränderungen der Gefässwand vorliegen, ob die Kongestion wirklich den primären Effekt der Gefässstörung darstellt, sind noch offene Fragen. Dieselben lassen sich zur Zeit umso weniger leicht beantworten, als es experimentell bisher nicht gelungen ist, in der Haut Blutungen von den vasomotorischen Nerven aus hervorzurufen, und die durch Eingriffe am Nervensystem erzeugten Blutungen innerer Organe, besonders des Magens und der Lunge, noch keine sichere Deutung zulassen.

Ein eigentümliches Auftreten hämorrhagischer Diathese ist neuerdings von Manchot (1894) mitgeteilt worden: Dieselbe befiel einen Mor-

phinisten, der keine Zeichen von Kachexie aufwies, während der Entziehungskur und war auf die Haut der Beine und Unterarme beschränkt. Da sich die Blutungen durch Streichen mit stumpfen Instrumenten willkürlich hervorrufen liessen, war ein genauerer Einblick in das Geschehen möglich: zunächst entstand ein Streifen lokaler Hyperämie, nach 2 Stunden eine quaddelförmige Erhebung und nach 4—6 Stunden war diese verschwunden und durch dichtstehende Hämorrhagieen ersetzt.

II. Pigmentbildung.

Die pathologischen Pigmentierungen, welche durch Bildung des Farbstoffes im Organismus entstehen können, beruhen 1. auf diffuser Durchtränkung, 2. auf festen, körnigen oder krystallinischen Abscheidungen. Im allgemeinen gilt die Auffassung, dass diffuse Färbungen der zelligen Elemente durch einen in Blut oder Gewebssäften gelösten Stoff nur an abgestorbenen oder in der Lebensfähigkeit herabgesetzten Zellen auftreten, dass dagegen lebenskräftiges Protoplasma das gelöst zugeführte Material verarbeitet, entweder dasselbe zerstört, oder in Form von Körnern fixiert. An der Zwischensubstanz kann eine diffuse Färbung auch bei voller Lebensenergie der Gewebe eintreten, z. B. beim Ikterus. Als sichere Quellen der Pigmentierungen sind bekannt:

1. der Blutfarbstoff,
2. die Gallenfarbstoffe,

unter welch letzteren das Bilirubin das Hauptpigment bildet; nach der herrschenden Annahme werden auch die Gallenfarbstoffe in letzter Linie vom Hämoglobin abgeleitet. Das Hämoglobin vermag als solches keine dauernde pathologische Pigmentierung hervorzubringen, sondern erfährt, aus seinem normalen Sitz in den roten Blutkörperchen ausgetreten, eine zugleich mit chemischen Veränderungen verbundene Umwandlung zu körnigen und krystallinischen Dauerformen, selten zu diffus färbenden Lösungen, dagegen entstehen die abnormen Pigmentierungen durch Gallenfarbstoffe nur durch übermässige Anhäufung des physiologischen Materials in den verschiedenen Geweben in gelöster Form, höchstens als Schollen und Körner, aber ohne chemische Metamorphosen.

Auf dem Boden dieser Thatsachen bauen sich die zahlreichen noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen auf, inwieweit die sogen. melanotischen Pigmente des Körpers in ihrem physiologischen Vorkommen (Haut, Haare, Auge, Pia mater) und den pathologischen Steigerungen desselben, sowie in den pathologischen Neubildungen dieser Gewebe auf die präexistenten Farbstoffe nach dem bekannten Umwandlungsmodus, oder auf eine eigentümliche und metabolische Thätigkeit der Zellen zurückzuführen

sind, in welchem Verhältnis ferner die nicht melanotischen abnormen Pigmentierungen, z. B. bei Hämochromatose, Ochronose, Chloromen, zu den physiologischen gefärbten Substanzen des Körpers stehen.

Der Modus der lokalen hämatogenen Pigmentbildung, wie sie nach Hämorrhagieen, Entzündungen, in Thromben, kurz überall da, wo rote Blutkörperchen funktionsunfähig, aus der Cirkulation ausgeschaltet werden, sich abspielt, ist bis auf Fragen sekundärer Art genau studiert. Sicher gestellt erscheint, dass dabei aus dem Hämoglobin zweierlei gefärbte Körper entstehen, welche chemisch und morphologisch verschieden sind, obwohl nicht immer die gleichen chemischen und morphologischen Eigenschaften zusammentreffen: 1. Eisenfreies Pigment, Hämatoidin; 2. eisenhaltiges Pigment — Hämosiderin (Neumann 1888), in letzterem der Eisengehalt durch Perls Berlinerblau- oder Quinckes Schwefelammonium-Reaktion nachweisbar. Der Regel nach stellt sich Hämatoidin krystallinisch, als feine Nadeln oder schiefe Rhomboëder dar, Hämosiderin körnig und schollig; doch kann — als Ausnahme — auch Hämatoidin in Körnerform auftreten; jedoch ist eisenhaltiges Pigment nie in Krystallen beobachtet worden. Allerdings ist auch für das Hämosiderin der mikrochemisch nachweisbare Eisengehalt eine, wenn schon lange dauernde, doch vorübergehende Eigenschaft: Vor der vollen Entwickelung ist dasselbe trotz morphologischer Vollendung eisenfrei, und in denselben Zustand kehrt es nach der Periode der positiven Eisenreaktion zurück (M. B. Schmidt 1889). Danach kann das Ausbleiben der Eisenreaktion nicht als Kriterium gegen den hämatogenen Charakter verwandt werden. Diese beiden chemisch-morphologisch differenten Blutpigmente gehen auch in ihrer Entwickelung aus dem Hämoglobin getrennte Wege (Neumann 1888). Hämatoidin entsteht, wenn das Blut in lebensunfähiges, Hämosiderin, wenn es in lebendes Gewebe extravasiert war; wenn beide nebeneinander in Hämorrhagieen oder Thromben auftreten, liegt das Hämatoidin vorwiegend im Blutgerinnsel selbst, das Hämosiderin dagegen in dem umgebenden Gewebe, und in einer intermediären Zone finden sich beide nebeneinander. Hämatoidinbildung darf man wohl als einen von vitaler Gewebsthätigkeit unabhängigen Prozess betrachten, bei dem nach Virchows ziemlich allgemein gültiger, von Langhans (1870) nicht geteilter Ansicht Krystalle und Körner aus dem gelösten und diffundierten Blutfarbstoff ausfallen. Immerhin ist auch die Hämatoidinbildung kein einfach chemischer, sondern nach v. Recklinghausens (1883) Annahme von gewissen, komplizierten fermentativen Vorgängen abhängiger Prozess: Denn nur im überlebenden, fäulnisfrei aufbewahrten Blut lassen sich künstlich Hämatoidinkrystalle hervorrufen (v. Recklinghausen 1883, Hauser 1886), nicht aber durch chemische Prozeduren. Auch das körnige Hämosiderin kann aus gelöstem Blutfarb-

stoff hervorgehen, wie Neumann (1888) durch die experimentellen Einspritzungen von in Äther gelöstem Hämoglobin nachwies. Beim Menschen ist indessen wohl als Regel die direkte Umwandlung der roten Blutkörperchen oder ihrer Teilstücke, oder auch des tropfenförmig vom Stroma getrennten Hämoglobins in gelbe und braune Körner ohne vorherige Lösung zu betrachten. Umstritten ist noch die Frage, ob dieser Prozess notwendig im Innern von „blutkörperhaltigen" Zellen sich abspielt, oder ebensogut extracellulär ablaufen kann; die Ausschliesslichkeit des ersteren Vorgangs ist von Langhans bei seinen grundlegenden Experimenten (1870) angenommen worden, von anderen werden beide Möglichkeiten anerkannt. Physiologisch kommt Hämosiderinbildung in den blut-bildenden und zerstörenden Organen, Milz, Leber, Knochenmark, vor und wird hier durch alle den Untergang roter Blutkörperchen steigernden Vorgänge oder künstliche Eingriffe vermehrt (Quinckes Siderosis bei perniciöser Anämie und künstlicher Plethora 1880, J. Arnold 1885). Die pseudomelanotischen Färbungen bei Gangrän und Leichenfäulnis, welche am Kadaver auf gewisse Organe beschränkt und unabhängig vom Blutgehalt derselben auftritt, ist nach v. Recklinghausen (1883) und Neumann (1888) auf eine Kombination vitaler und kadaveröser Vorgänge zurückzuführen, derart, dass Hämosiderin vorhanden sein muss, welcher unter dem Einfluss fauliger Zersetzungsprodukte, wahrscheinlich des Schwefelwasserstoffs, in schwarze Körner übergeführt wird.

Vom Ort erster Bildung kann das notorisch aus Hämorrhagieen hervorgegangene Pigment eine allgemeine Verbreitung erfahren: Hämosiderin in den von einem Blutungsherd abhängigen Lymphgefässen und Lymphdrüsen ist häufig nachzuweisen, ausserdem auf Leber, Milz und Pankreas ausgedehnt von Tillmanns (1878) nach traumatischen Gewebszerreissungen und in einem Falle von Morbus maculosus Werlhofii von Hindenlang (1880) gefunden und von letzterem als Resultat einer „Blutpigmentmetastase" gedeutet worden. v. Recklinghausen (1889) hat eine häufig und in weiter und typischer Verbreitung vorkommende ähnliche pathologische Färbung der Organe als „Hämochromatose" beschrieben. Dieselbe ist charakterisiert durch das Nebeneinanderauftreten zweier Pigmentarten, welche den befallenen Geweben eine makroskopisch kenntliche Braunfärbung verleihen: 1. des ockerfarbenen Hämosiderins in Leber (Sekretions- und Sternzellen), Lymphdrüsen, serösen Membranen, Scheiden grösserer Gefässe und Fettgewebe; 2. eines von v. Recklinghausen Hämofuscin genannten feinkörnigen, gallenbraunen, eisenfreien Farbstoffs in den glatten Muskelfasern der Darm- und Magenwand, der Blut- und Lymphgefässe, der Harnblase, Ureteren, Vasa deferentia, ferner in den an Saftkanälen reichen Bindegewebsscheiden der Blutgefässe und Drüsen, immer intracellulär ge-

lagert, endlich in den Epithelien der Magen- und Darmdrüsen, Speichel- und Thränendrüsen, Schleim- und Schweissdrüsen. Beide Pigmentarten, das eisenfreie Hämofuscin und das Hämosiderin, sind offenbar von der gleichen Quelle abzuleiten, nämlich von kapillären Blutungen oder Diapedesen und als Ausdruck hämorrhagischer Diathese zu betrachten (besonders bei chronischen hämorrhagischen Entzündungen, z. B. der serösen Membranen und der Leber beobachtet); das Hämosiderin entsteht am Ort der Blutungen direkt aus den roten Blutkörperchen, das Hämofuscin wahrscheinlich so, dass es den betreffenden Geweben in gelöster Form zugeführt und in den glatten Muskelzellen u. s. w. körnig verdichtet wird.

Diese Annahme einer gleichzeitigen, nebeneinander hergehenden Bildung von Hämofuscin und Hämosiderin modifiziert Göbel (1894, 1) auf Grund seiner Beobachtungen über die Pigmentierung der Darmmuskulatur, bei deren höheren Graden andere Organe an der Färbung teilnehmen. Die Untersuchung von 100 Därmen der verschiedensten Lebensalter liess feststellen, dass feine gelbe eisenfreie Pigmentkörnchen (Hämofuscin) beim Erwachsenen fast ausnahmslos an einzelnen Zellen der Darmmuskulatur vorhanden sind, und dass ihre Menge proportional dem Alter wächst, wie es von Maas (1889) für die physiologischen Pigmentierungen des Herzens, der Leber, Nieren, Hoden etc., konstatiert worden ist. Kachexieen, besonders carcinomatöse und tuberkulöse, steigern die Ablagerung, in deren höchsten Graden die Darmwand rostbraun gefärbt erscheint. Auffällig ist die besondere Disposition gewisser Darmabschnitte: am stärksten des Jejunum, weniger des Ileum, Cöcum und Colon; überall liegt das Pigment allein oder reichlicher in der Längsmuskulatur gegenüber den Ringmuskeln und der Muscul. mucosae. Mit den höheren Graden dieser Darmpigmentierung verband sich regelmässig eine gleiche Ablagerung in den glatten Muskelfasern und dem Bindegewebe anderer Organe, vor allem der Gefässwände des Darms, der Nieren, Leber, Lungen, der Bronchialmuskulatur u. s. w., in dem interstitiellen Gewebe der Submaxillardrüse, der Leber etc., nie aber rief diese Pigmentierung auffällige makroskopische Färbung der Teile hervor. Immer erwies sich dieses Pigment als Hämofuscin und lag nur im Innern von Zellen, die nie Atrophie, vielmehr fast stets Vergrösserung („Pigmentspindeln") aufwiesen. Wichtig ist, dass das gleichzeitig vorhandene Hämosiderin in den Parenchymzellen der Leber, Milz und Nieren bezüglich der Reichlichkeit mit der Hämofuscinbildung nur in einer verschwindenden Zahl der Fälle Hand in Hand ging, ferner aber auch in den höheren Graden der Färbung fast nie eine hämorrhagische Diathese oder Anzeichen stattgehabter Blutungen existierten. So möchte Göbel die einfache Vermehrung des Blutzerfalls innerhalb der Blutbahn, der durch das Alter, Kachexieen und vielleicht Alkoholismus gefördert wird, als Quelle der Farb-

stoffbildung ansehen; den Zusammenhang der zwei Pigmentarten Hämosiderin und Hämofuscin denkt er sich derart, dass das hierbei zunächst an den gewöhnlichen Ablagerungsstätten, Leber und Milz, gebildete Hämosiderin wieder ausgelaugt und als Hämofuscin über den Körper verbreitet wird, wahrscheinlich in gelöster und erst in den Zellen verdichteter Form, sodass Leber und Milz wieder pigmentfrei werden. Erst nach starker Überschwemmung aller Körperteile mit Hämofuscin, wie sie in den hohen Graden der Hämochromatose auftritt, bleibt das direkt aus den roten Blutkörperchen in Milz und Leber gebildete Hämosiderin als solches in diesen Organen liegen; oder von vornherein entsteht bei gesteigertem Zerfall der Blutscheiben in der Cirkulation, falls derselbe langsam erfolgt, Hämofuscin, wenn rascher, Hämosiderin. So können die von Göbel gesehenen Fälle mit ausgedehnter Hämosiderinbildung als geringer Grad der Hämochromatose aber mit ihr identisch aufgefasst werden. Von dieser Auffassung v. Recklinghausens und Göbels weicht Hintze (9) in einer jüngst (1895) erschienenen Arbeit in einigen Punkten ab, nämlich sowohl bezüglich des Ursprungs der Hämosiderinherde, als bezüglich der Bildungsweise des Hämofuscin. In den Ablagerungen des eisenhaltigen Pigments sieht er nicht nur Residuen von Blutungen an den betreffenden Stellen, resp. nach Fortschaffung des Blutes in die abhängigen Lymphdrüsen, sondern den Ausdruck eines vermehrten Blutzerfalls innerhalb der Cirkulation; denn nur in einigen seiner 6 Fälle waren Hämorrhagieen vorhanden, deren Ausdehnung mit der Menge des Hämosiderins im Einklang stand; regelmässig dagegen betraf die Hämochromatose Individuen mit allgemeinen Kachexieen (carcinomatösen, tuberkulösen etc.), bei denen reichliche intravaskuläre Zerstörung der roten Blutkörperchen zweifellos stattfand. Die Verarbeitung der so zu Grunde gehenden Blutkörperchen zu Hämosiderin erfolgt nach Hintze an den gewöhnlichen Stätten, d. h. in Milz. Knochenmark, Leber, Lymphdrüsen. Für die ausgebreiteteren Färbungen, bei denen die Epithelien der Speicheldrüsen, Thränendrüsen, Nieren etc. beteiligt werden, nimmt Hintze eine andere Entstehungsweise des Hämosiderin an, nämlich die aus gelöst zugeführtem Blutfarbstoff, welche als eine Pigment-„Ausscheidung" durch diese secernierenden Epithelien aufgefasst werden kann. Um diese Möglichkeit der Eisenpigmentbildung aus gelöstem Material, welche bisher nur experimentell von Neumann (s. O.) erwiesen ist, annehmhar zu machen, weist Hintze auf die in einem Falle beobachtete Braunfärbung der Lymphdrüsen durch diffundierten Farbstoff hin.

Bezüglich des Hämofuscins arbeitet Hintze die von Lubarsch (5) ausgesprochene Anschauung weiter aus: dasselbe soll nicht in allen Geweben und Organen eine einheitliche Genese besitzen, sondern zum Teil

aus Hämosiderin durch Verlust der Eisenreaktion hervorgehen, zum Teil von vornherein eisenfrei gebildet werden. Ersteres gilt für das Hämofuscin der Bindegewebs- und Epithelzellen; und zwar gründet sich diese Hypothese auf den Befund von Übergangsbildern zwischen eisenhaltigem und eisenfreiem Pigment, welche von v. Recklinghausen vermisst wurden; an jenen Stellen können die beiden gegen die Eisenreaktion sich verschieden verhaltenden Farbstoffe weder durch Form noch Lagerung, noch optisches Verhalten von einander unterschieden werden, liegen sogar oft nebeneinander in einer und derselben Zelle. Auch im Herzmuskel fand Hintze wie Göbel bei Hämochromatose das braune Pigment stets vermehrt, ferner aber neben den wie im normalen Zustand eisenfreien Körnern auch eisenhaltige; mit Recht zieht er daraus nur mit Reserve den Schluss, dass der eisenfreie Teil aus dem eisenhaltigen entstanden und demnach als Derivat des Blutfarbstoffs aufzufassen sei. Auf das Pigment der glatten Muskelfasern kann die entwickelte Hypothese nicht ausgedehnt werden, da hier niemals neben dem Hämofuscin eisenhaltige Körner nachgewiesen werden können. Die Bildung des Hämofuscins als solchen durch die Muskelzellen erkennt Hintze an, nur mit dem Zusatz zu v. Recklinghausens Anschauung, dass eine spezifische Thätigkeit derselben vorhanden sein muss, durch welche sie aus dem in gelöster Form zugeführten Blutfarbstoff unter allen Umständen nur eisenfreies Pigment produzieren. Ein Beweis für diese Fähigkeit liegt in den Resultaten, welche Lubarsch durch Einspritzung von defibrinirtem und mit NaCl-Lösung verdünntem Blut unter die Serosa des Kaninchenmagens erzielte: Nach 4—6 Tagen traten in den Muskelfasern kleine, gelbe eisenfreie Körnchen auf; ferner steht damit im Einklang die von Lubarsch angefügte Beobachtung eines Falls von Lebercirrhose mit Blutungen in die Darmmuskulatur, wo trotz der lokalen Entstehung der Pigmentierung an diesen Stellen doch nur eisenfreier, teils diffuser, teils feinkörniger Farbstoff in den Muskelfasern zu stande gekommen war.

Als Konsequenz dieser Untersuchungen ergiebt sich für die Auffassung der Hämochromatose, dass das Hämosiderin in Epithel- und Bindegewebszellen unter denselben Bedingungen auftritt, wie das Hämofuscin in den glatten Muskelfasern, und die Verschiedenheit der Endprodukte nur auf einer eigentümlichen Thätigkeit der Muskelzellen beruht.

Nicht erwiesen, aber wahrscheinlich ist die hämatogene Natur der Pigmentes in den drei bisher bekannt gewordenen Fällen von Ochronose Virchow, 1886, Boström 1891, Hansemann 1892). Die Färbung war lokalisiert in sämtlichen Knorpeln, die wie in Tinte getaucht aussahen, dem verdichteten Bindegewebe der Sehnen und Bänder, in der Aortenintima und in Lymphdrüsen, und zwar fast stets an pathologisch verän-

derten Stellen derselben (Knorpelauffaserung, Arteriosklerose); in Hansemanns Falle bestand dazu 18 Jahre hindurch Ausscheidung schwarzen Urins. Die Färbung haftete an der Intercellularsubstanz als diffusse und körniges Pigment (beide Arten aber nach Hansemanns Experimenten identisch), und erweckte den Eindruck eines Imbibitionsphänomens. War auch mikrochemische Eisenreaktion nicht zu erzielen und in Virchows und Böströms Fall Eisen nur spurenweise aufzufinden, so wird doch die Abstammung vom Blutfarbstoff als wahrscheinlich angenommen, nach Virchow als Steigerung der an Knorpeln und Sehnen alter Leute häufigen Braunfärbung, nach Boström dagegen hervorgerufen durch lokalisierte hämorrhagische Prozesse, von denen aus, ähnlich wie bei Hämochromatose, die Verschleppung des gelösten Farbstoffs stattfindet.

Wahrscheinlich hämatogen ist ferner der Farbstoff in den grünen Chloromen, die zum Teil echt sarkomatöse Tumoren, zum Teil hyperplastische Wucherungen lymphoider Apparate (Lymphdrüsen, Knochenmark etc.) darstellen, immer aber zellenreiche, bisweilen verkäste Knoten; mikroskopisch nicht greifbar als gelöste, diffus imbibierende Substanz, wird die Beziehung dieses Pigments zum Hämoglobin dadurch statuiert, dass die Chlorome öfters (Waldstein 1883, Dittrich 1846) in Fällen hämorrhagischer Allgemeinerkrankungen, perniciöser Anämie und Skorbut beobachtet wurden. Im Xanthelasma haftet das Pigment an Fetttropfen in den Tumorzellen; der braune Farbstoff den Leber (1871) daneben gefunden hat, ist von anderen nicht wahrgenommen worden.

Zu den sicher hämatogenen Pigmenten müssen die amorphen Körnchen gezählt werden, welche bei Intermittens auftreten und durch ihre dunkelbraune bis kohlschwarze, selten helle Farbe im einzelnen, den rein schwarzen Ton in ihren Anhäufungen die Bezeichnung der Melanämie rechtfertigen. Längst bekannt (Meckel 1847) und in den Blutbahnen, besonders den Kapillaren der Milz, des Gehirns, nachgewiesen, sind sie ursprünglich von der Milz als Ursprungsort abgeleitet worden, und erst später zeigten Arnstein (1874) und Kelsch (1875), dass sie im Blute entstehen und in den Organen im Innern von Zellen abgelagert werden. Der Modus ihrer Bildung ist von Laveran (1881), Marchiafava und Celli (1885), Golgi (1886) erkannt worden: Die eigentümlichen Parasiten der Malaria dringen in die roten Blutkörperchen ein und produzieren in sich unter Abblassen der letzteren und aus deren Hämoglobin das Pigment. Diese notorisch hämatogenen Körner geben keine mikrochemische Eisenreaktion, auch nicht in ihren jüngsten Formen (Neumann 1889); doch hat Carbone (1891) aus dem extrahierten Farbstoff Eisenoxyd gewonnen, auch durch spektroskopiche Untersuchungen und die Erzeugung von Häminkrystallen seine Identität mit Hämatin festgestellt.

Die abnormen im Leben eintretenden Pigmentierungen durch Gallenfarbstoffe, die ikterischen Färbungen, beruhen auf Anwesenheit unveränderten Bilirubins in abnormer Menge oder an abnormer Stelle, und zwar haftet dasselbe hauptsächlich in gelöster Form an der Grundsubstanz des Gewebes, während Zellen nur bei hohen Graden des Ikterus an der Färbung teilnehmen und dann in der Regel in Form braungelber und grüner Körner (Biliverdin), welche letztere wohl als Oxydationsprodukte des Bilirubins aufzufassen sind. In den gewöhnlichen Fällen von Ikterus handelt es sich um den in der Leber gebildeten (Naunyn und Minkowski (1886)) Farbstoff der Galle, welche wegen Verlegung der Ausführungsgänge retiniert und durch Resorption ins Blut gelangt, den Geweben zugeführt wird; nach v. Freys (1892) Untersuchungen geht die Beförderung der retinirten Galle durch die Lymphbahnen der Leber in den Ductus thoracicus und von da in die Blutcirkulation; denn durch Unterbindung des Ductus thoracicus konnte v. Frey den Eintritt des Ikterus nach Gallengangsunterbindung verhindern.

Das Urteil, ob jeder Ikterus als hepatogener, Resorptions-Ikterus zu deuten ist, auch wenn kein Hindernis für den Abfluss der Galle in den Darm besteht, wird erschwert durch die kaum noch zu bezweifelnde Identität des Bilirubins und Hämatoidins. Die Möglichkeit ist denkbar, dass unter pathologischen Bedingungen durch Zerstörung roter Blutkörperchen im Blute selbst Hämatoidin in gelöster Form ohne Mitwirkung der Leber erzeugt und den Organen zugeführt wird; so sind vor allem Fälle von Gelbsucht bei septischen Allgemeinerkrankungen und bei Herzfehlern mit Erhöhung des Druckes im Aortenkreislauf gedeutet worden und besonders der Icterus neonatorum, obwohl für letzteren von manchen Seiten ein Hindernis im Gallenabfluss — Ödem der Glissonschen Kapsel (Birch-Hirschfeld) — angenommen wird. Für solche Fälle, wo die Entleerung der Galle in den Darm nicht gestört ist, wird von den Vertretern des ausschliesslich hepatogenen Ikterus eine Mitwirkung der Leber in der Art angenommen, dass durch erhöhten Blutzerfall Polycholie entsteht und eine Resorption der in der Leber überreichlich gebildeten Galle eintritt (Naunyn). Die Möglichkeit, dass unter pathologischen Verhältnissen, d. h. bei reichlicher Zerstörung roter Blutkörperchen Gallenfarbstoff-Lösung gebildet und nicht nur durch die Leber, sondern auch die Nieren ausgeschieden wird (v. Recklinghausen), ist nach gewissen Erfahrungen nicht zu bezweifeln, und auf Grund derselben wird von einigen Autoren der hämatogene Ikterus aufrecht erhalten. v. Recklinghausen (1883) sah am Serum des lebend aufbewahrten Froschblutes ikterische Färbung sich einstellen unter Auflösung und Zersprengung eines Teils der roten Blutkörperchen; ferner an den Eihäuten des Menschen um die arteriellen Ge-

fässe gallengrüne Farbe, die zweifellos aus gelöstem und imbibiertem Blutfarbstoff gebildet war; und einmal bei einem Knaben, bei dem wegen hochgradiger Anämie Lammbluttransfusion vorgenommen wurde, welcher nach 14 Stunden (!) der Tod folgte, am Blutserum und den sonst farblosen Geweben eine ockerbraune Farbe und in allen serösen Membranen, Blut und Harn dichte Hämatoidinnadeln. Allerdings ist diese Hämatoidinbildung im Blut nicht die gewöhnliche Folge einer Auflösung der cirkulierenden Blutkörperchen, welche sich durch Hämoglobinurie bekundet; es müssen also noch für das Zustandekommen besondere Bedingungen, vielleicht eine Fermentation, angenommen werden (v. Recklinghausen). Indessen, wenn somit die Möglichkeit dieser Entstehung nachgewiesen ist, wird vor allem die Auffassung des Icterus neonatorum als Blutikterus dadurch begünstigt, dass bei ihm in Blut, Harn und Fettzellen, sowie als „Bilirubininfarkt" in den Harnkanälchen Hämatoidinnadeln auftreten, die sich nach dem Tode noch vermehren (Neumann 1867, 68, 76) und deshalb alle als postmortale feste Ausscheidung des im Leben gelösten Farbstoffs aufzufassen sind.

In wieweit die spontan im Körper auftretenden Pigmentierungen auf die zwei in ihrem Ablauf bekannten Vorgänge oder wenigstens auf diese Quellen, Blut und Galle, zurückgeführt werden dürfen, ist noch nicht endgültig festgestellt und bis in die neueste Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Für die normalen, nicht zu den melanotischen gehörenden Farbstoffen der Nieren, Nebennieren, Hoden, des Herzens, der Leber scheint eine Bildung in den betreffenden Parenchymzellen sichergestellt; sie sind normale Produkte des Stoffwechsels, welche im allgemeinen mit dem Alter an Reichlichkeit zunehmen (Maas 1889); ihre Ableitung vom Blut kann auf Grund der positiven Eisenreaktion nur für das Leberpigment und das der interstitiellen Hodenzellen durchgeführt werden; für das Herzpigment scheint nach Maas ein fettartiger Körper die Vorstufe zu bilden. In welcher Beziehung der Farbstoff, welcher bei Behandlung frischer Nebennieren mit Alkohol denselben braun oder rot färbt, zu dem normalen Pigment des Organs steht, ist noch unentschieden; möglich erscheint es auch, dass er herstammt von der eigentümlichen, ursprünglich ungefärbten, nach Chromsäureverhärtung aber intensiv braunen Substanz, welche v. Brunn (1872) u. a. in den Markzellen fanden und welche Manasse neuerdings (1894; 5) als hyaline Ausfüllungsmasse in die Venen der Marksubstanz übertreten sah.

Für die melanotischen Pigmente in Tumoren und die übermässigen Anhäufungen derselben in normalen Geweben fällt die Entstehungsfrage zusammen mit der für die normalen Pigmentierungen der Haut und Haare und des Auges; denn an der Identität dieser pathologischen und physio-

logischen Farbstoffe muss wohl festgehalten werden, sowohl nach den übereinstimmenden Eigenschaften derselben als danach, dass der primäre Ausgangspunkt der melanotischen Geschwülste in der Regel in einem der physiologisch pigmentierten Gewebe liegt. Die Bezeichnung „Melanin" für diese Pigmente gründet sich nur auf das im allgemeinen dunkle Aussehen derselben, besonders wenn sie dicht aufgehäuft sind, doch fallen unter die Bezeichnung auch die helleren Nuancen der Färbung; der Zusammenhang, in welchem sie durch die Bezeichnung mit dem Melanin der Malaria gebracht werden, ist nur ein äusserlicher, durch die Farbe bedingter; die Genese beider Melanine geht offenbar weit auseinander, und durch die Untersuchungen von Carbone (s. o.) sind kürzlich auch chemische Differenzen der beiden Körper festgestellt worden.

Wird das Melanin autochthon durch metabolische Thätigkeit d. h. aktive Vorgänge im Protoplasma der pigmentierten Zellen bereitet, oder stammt es aus dem Blutfarbstoff? Die gebräuchliche Gegenüberstellung von „autochthonen" und „hämatogenen" Pigmenten ist keine glückliche, so lange die Begriffe sowohl den Ort der Entstehung inner- oder ausserhalb der Zellen als die Quelle des Farbstoffs umfassen. Geboten erscheint es, in diesem Gegensatze unter „autochthonen" Farbstoffen die unabhängig vom Hämoglobin durch Umsetzung des Protoplasmas der Pigmentzellen gebildeten zu verstehen, unter „hämatogenen" diejenigen, welche vom Hämoglobin stammen und für welche eine Umwandlung der gelöst zugeführten und aufgenommenen Blutfarbstoffe in Körner im Innern von Zellen ebensogut denkbar ist als eine reine Intussusception der in fertigemZustand zugeführten Körner. Dann würde zu den beiden gestellten Fragen nach der Quelle des Farbstoffs noch als dritte die anzureihen sein, ob aus den histologischen Bildern und vielleicht auch aus klinischen Beobachtungen Anzeichen für einen Transport des Pigments zu entnehmen sind? Am wenigsten untersucht ist der Modus der Pigmentbildung im Auge. Die chemischen Analysen haben noch kein übereinstimmendes Resultat ergeben insofern, als manche Autoren Eisen, wenn auch in geringer Menge darin aufgefunden haben (Hirschberg 1870, Mays 1878 u. 93), während den meisten Untersuchern der mikrochemische und chemisch-analytische Eisennachweis missglückte (Perls, Kulenkampf, Sieber, Scherl 1893). In der Chorioidea scheint nach Riehl (1891) das Pigment in sternförmigen fixen Bindegewebszellen gebildet zu werden; dafür, dass der Farbstoff aus dem Blut entnommen wird, kann angeführt werden, dass nach Scherl (1893) sein erstes Auftreten im embryonalen Auge mit der Gefässentwickelung in direktem Zusammenhang steht: Denn bei allen Tieren mit einem sogenannten inneren Gefässsystem im Glaskörperraum tritt das Pigment zuerst an der Innenfläche der proximalen Glaskörperlamelle nach

der Gefässentwickelung an dieser Stelle auf, bei den Vögeln mit nur äusserem Gefässsystem zuerst an der Aussenfläche der proximalen Lamelle. Doch muss es noch dahingestellt bleiben, ob das Material für das Augenpigment durch das Hämoglobin oder eine ungefärbte, gelöst dem Saftstrom zugemischte Substanz repräsentiert wird.

Dass der einfachste Modus hämatogener Pigmentbildung, d. h. die lokale Entstehung aus Extravasaten, für die normale Haut ebensowenig wie für das Auge annehmbar ist, erscheint selbstverständlich; doch auch für die pathologischen Pigmentanhäufungen hat sich diese Auffassung nicht durchführen lassen: Hämorrhagische pigmentierte Tumoren werden von den melanotischen streng getrennt und auch die Hämorrhagieen in der Kutis bei Morbus Addisonii, welche Riehl (1886) in dreien seiner vier Fälle antraf, in der Nachbarschaft von arteriitischen Gefässveränderungen und Thrombosen, und für die Quelle des Epithelpigments erklärt, sind von anderen Untersuchern (v. Kahlden 1888) trotz eifrigen Suchens nicht aufgefunden worden.

Aus den bisherigen chemischen Untersuchungen des Haut- und Haarfarbstoffs ergeben sich keine zwingenden Gründe für die Ableitung desselben vom Hämoglobin; denn mit vereinzelten Ausnahmen (Floyd 1877) wurde er von den Autoren als eisenfrei befunden. Doch ist dieser Zusammenhang mit dem Blutfarbstoff vielfach aus anderen Thatsachen geschlossen worden, vor allem aus den Einflüssen, durch welche die Pigmentierung der Haut in den physiologischen Grenzen oder in pathologischer Weise gesteigert wird: Alle solchen Prozesse, welche mit Hyperämie und Entzündung und „vaskularisierter Neoplasie" einhergehen, haben auch Pigmentose oder Hyperpigmentose im Gefolge (Kaposi 1890), besonders alle Erytheme und diese Hyperämie darf vielleicht auch als das Mittelglied aufgefasst werden bei dem zweifellosen Effekt, den die Belichtung der Haut für ihre Färbung hat. Im allgemeinen nimmt das Kolorit des Menschen nach dem Äquator hin zu, und die unbedeckten, der Sonne exponierten Körperteile erscheinen dunkler als die bedeckten; dass dabei das Blut eine erhebliche Rolle spielt, wird ferner aus dem Umstande abgeleitet, dass chlorotische Individuen mit herabgesetztem Hämoglobingehalt trotz der Hyperämie günstigsten Bedingungen (Insolation etc.) sich nicht bräunen (Kaposi). Eine Abhängigkeit der Hautpigmentierung von nervösen Ursachen ist hauptsächlich auf Grund gewisser Pigmentdefekte angenommen worden. Wohl kann die gelegentliche symmetrische Anordnung des partiellen Nigrismus in diesem Sinne gedeutet werden; doch liegen für die Entfärbungen neben dem ebenfalls bisweilen symmetrischen Auftreten sprechendere Argumente vor: So die weissen, allmählich sich ausbreitenden Flecken an der kranken Gesichtsseite bei Hemiatrophia facialis progressiva,

das nach Schwimmer, Thibierge (1891) u. a. häufige Zusammentreffen von Vitiligo mit Erkrankungen des Nervensystems (Tabes dorsalis, progressive Muskelatrophie), ferner Leloirs Befund (1882) von Atrophie der Nervenfasern innerhalb leukodermischer Flecke, halbseitiges Ergrauen der Haare bei Hemiplegie u. a. m.; wohl lässt sich aus diesen Beobachtungen der Einfluss der Nerven auf die Pigmentierung erschliessen, jedoch nicht ohne weiteres direkt auf vasomotorische Veränderungen zurückführen, sondern ebensowohl eine trophische Störung pigmentbereitender Zellen als Zwischenglied denken. Allerdings war eine mit dem Pigmentmangel einhergehende Hautatrophie bei Vitiligo bisher nur von Leloir beschrieben, von anderen (z. B. Kaposi) dagegen nicht beobachtet worden. Wohl aber wird in einer neuesten Arbeit von Marc (1894; 6), der von einem mit Vitiligo migreus ohne nachweisbare nervöse Erkrankung behafteten Soldaten Hautstückchen excidierte und histologisch studierte, betont, dass die Vitiligo nicht nur eine Pigmentatrophie darstellt, sondern eine Atrophie aller Hautbestandteile: Die Malpighische Schicht war verdünnt, die Papillen abgeflacht und gefässarm, reich an Mastzellen, ihre Kapillaren verengt; die Atrophie der markhaltigen Nerven erscheint freilich zweifelhaft, da nur der Achsencylinder geschädigt, die Markscheide aber intakt war; endlich fehlten die Chromatophoren. Für den Morbus Addisonii ist der aus der häufigen Koincidenz von Nebennieren-Erkrankung mit Hautpigmentierung geschlossene ursächliche Zusammenhang beider Affektionen in letzter Zeit von verschiedenen Seiten geleugnet worden zu Gunsten der Hypothese, dass eine Erkrankung des Sympathikus und des den Nebennieren benachbarten Ganglion semilunare ohne notwendige Beteiligung der Nebennieren selbst die dunkle Hautfärbung ebenso wie die nervösen Symptome der Krankheit hervorrufe. Doch ist dieselbe auch nach den bisherigen Zusammenstellungen (v. Kahlden 1888) über die Häufigkeit des Zusammentreffens von Sympathikusschädigung und Bronzekrankheit keineswegs fester begründet worden. Wohl aber hat man in neuerer Zeit den Versuch gemacht, Störungen des Centralnervensystems, welche allerdings noch keinen durchgehends greifbaren Ausdruck gefunden haben, für die ganze Erkrankung verantwortlich zu machen (Alexander 1892). Im Gegensatz dazu greift Lubarsch (1894; 4) wieder auf die Nebennieren zurück. Auf Grund des Nachweises der glykogenbildenden Thätigkeit derselben nimmt er an, dass diesem Organ die Funktion zukommt, aus dem mit Blut und Saftstrom zugeführten Material eine eigentümliche, in der Glykogenbildung ihren Höhepunkt erreichende Modifikation das Eiweiss herzustellen, welches an anderen Stellen (Haut, Schleimhäute) zur Pigmentbereitung benutzt werden könnte.

Bezüglich der Haut im normalen, wie pathologisch pigmentierten

Zustand, d. h. in der gebräunten Linea alba der Schwangeren, bei phthisischen und carcinomatösen Kachexieen und bei Morbus Addisonii ist auf Anregung Ehrmanns (1885, 86, 91, 92) darauf Wert gelegt worden, dass sich überaus häufig an der gleichen Stelle im Korium und im überziehenden Epithel Pigment findet, ebenso wie im Haar und in seiner Papille. Diese beiden Pigmentstätten sind dann in verschiedene Beziehung zu einander gesetzt worden, im allgemeinen derart, dass das Koriumpigment die Quelle desjenigen des Epithels sei, und ein stetiger Abfluss desselben nach der Oberfläche zu erfolge, die Körner in den Saftspalten zwischen die Epithelien und schliesslich in letztere selbst eindringen. Ein Differenzpunkt lag in dem Modus dieses Transports: In der Kutis erscheint der Farbstoff gebunden an weitverästigte, sternförmige Zellen, die Chromatophoren, deren Ausläufer zwischen die Epidermiszellen hineinreichen, indem sie sich den Spalträumen anpassen. Von der Haut der Amphibien und Fische wie des Menschen schon länger gekannt, sind sie in ihrer Beziehung zum Epithel zunächst von Riehl (1884) beschrieben und in der normalen und pathologischen Haut von Aeby (1885), Ehrmann (1885), Nothnagel (1885), v. Kölliker (1887), Karg (1888) u. a. bestätigt worden. Nach Ehrmann bildeten dieselben ein unbewegliches Netz, innerhalb dessen das Pigment strömt, nach Anderen (Aeby, Karg) wandern sie selbst vom Bindegewebe ins Epithel, sei es aktiv oder passiv. Jedenfalls galten sie für Zellen bindegewebiger Natur. Dass der Vorgang der Pigmentwanderung auch in umgekehrter Richtung aus dem Epithel ins Bindegewebe erfolgen kann, konnte Karg bei der Untersuchung der auf weisse Individuen transplantierten Negerhaut beobachten; dieselbe geht vor sich vermittels der gleichen mit Fortsätzen versehenen Chromatophoren; und wahrscheinlich darf dieser Modus der Pigmentresorption auch auf anderweite Prozesse Anwendung finden. Riehls Annahme desselben bei der Ausbildung des Leucoderma syphiliticum wird allerdings von Ehrmann nicht geteilt, welcher vielmehr dafür einen mangelhaften Nachschub von Pigment nach normaler Abstossung der gefärbten Epithelzellen gelten lässt. Doch fallen Jarischs (1890) Befunde bei Pigmentatrophieen verschiedener Art für diesen rückwärtigen Transport ins Gewischt. Ferner hat Schmorl (1893) für den Morbus Addisonii eine Verschleppung des körnigen Farbstoffs aus der Haut in die peripheren Lymphdrüsen regelmässig nachweisen können, weiterhin aber als physiologischen Vorgang an zwei Negern und zwei Mulatten aus der fleckigen oder diffusen grauschwarzen Färbung sämtlicher von der Haut abhängiger Lymphdrüsen wahrscheinlich gemacht. Wurde also die Entstehung des Farbstoffs in das Korium verlegt, so schien für die speziellere Ableitung desselben ein Fingerzeig gegeben in der überaus häufigen Lagerung der Chromatophoren um die

Blutgefässe, besonders die Kapillaren der Kutis, und dadurch die Abstammung vom Hämoglobin gesichert. Nach Karg findet in der Negerhaut eine Dunkelfärbung präexistenter Granula statt, die, mit der Blutzufuhr zwar im Zusammenhang, doch mit dem gewöhnlichen Vorgang der hämatogenen Pigmentbildung nichts gemein hat. Andere halten an letzterem fest, lassen rote Blutkörperchen einzeln und stetig durch Diapedese aus den Kapillaren auswandern und in der Kutis die Metamorphose bis zum vollendeten Pigment durchlaufen; nur zieht Nothnagel (1885) auch den alleinigen Austritt des Blutfarbstoffs aus den Gefässen in Betracht. Allerdings haftet dieser Annahme einer lokalen Bildung des Pigments aus roten Blutkörperchen das Bedenken an, dass es nie gelungen ist, auch nur an einem Teile der Körner in der Kutis mikrochemisch Eisen nachzuweisen.

In neueren Untersuchungen ist für die Haut und die Haare im normalen und erkrankten Zustand die regelmässige Existenz, die Herkunft und die Bedeutung der Chromatophoren in ein anderes Licht gestellt und die Frage nach der Bildungsweise des Pigmentes mehr zu Gunsten einer autochthonen Entstehung in den Zellen unabhängig vom Blutfarbstoff beantwortet worden. Nach Jarisch (1890) u. a. enthält im Haar auch bei massenhafter Existenz von Pigment in den Matrixzellen die Papille nur ausnahmsweise Körner; dieselben treten nach Pluschkoff (1890) überhaupt zuerst in den Epithelien auf und erst nach maximaler Füllung derselben auch in den Zellen des subepithelialen Gewebes. Noch überzeugendere Beweise für diese Entstehung des Pigments in den Epithelien konnte Schwalbe (1893) beibringen durch Beobachtung des Farbenwechsels winterweisser Tiere, speziell des Hermelins, das im Sommer braun gefärbt, im Winter schneeweiss wird und zwar nicht durch Abblassen resp. Gefärbtwerden der präexistenten Haare, sondern durch zweimalige vollständige Neubildung des Haarkleides. Dabei war das neue Pigment zunächst nur in der eigentlichen Haarwurzel der jungen Haare, zu keiner Zeit aber in der Papille, den Wurzelscheiden oder der Kutis vorhanden, sodass an eine Einschleppung nicht gedacht werden kann. Ferner ist bereits durch Jarisch (1891, 92), bald auch Kromeyer (1893) die bindegewebige Natur der Chromatophoren in Abrede gestellt und ihre epitheliale Abstammung vertreten worden. Bei dieser immer mehr zur Geltung gelangenden Meinung von der selbständigen Bereitung des Pigments durch die Epithelzellen wird das färbende Prinzip im allgemeinen noch immer vom Blut und stillschweigend vom Hämoglobin abgeleitet, und nur Schwalbe (1893) spricht für eine Bildung desselben aus einer vom Blut stammenden farblosen Flüssigkeit. Post (1894, 7) erweitert diese Erfahrungen über die Beziehung zwischen dem Farbstoff im Bindegewebe und im Epithel: Beim Haarwechsel und der Regeneration der epilierten Haare und Federn

ist das Bindegewebe vollkommen frei von Farbstoff; wo aber in gefärbter Haut in Bindegewebe und Epithel Pigment liegt, stimmen die einzelnen Elemente dieser beiden Pigmentarten nicht überein, sondern die des Epithels erscheinen stäbchenförmig, die des Bindegewebes in rundlichen Körnern; beide entstehen normalerweise unabhängig von einander und oft isoliert im Epithel oder im Bindegewebe; nur kann aus dem Epithel ein Transport ins Bindegewebe erfolgen. Wahrscheinlich entspringen nach Post beide einem gemeinsamen Stoffwechselprodukte der Haut, welches zunächst im Epithel verbraucht und erst nach Sättigung desselben auch im Bindegewebe umgewandelt wird. Die Chromatophoren hält auch Post für epitheliale Gebilde, die mit einer besonders energischen Fähigkeit der Pigmentbildung begabt sind, und von denen aus der Farbstoff mit dem Beginn der Verhornung von Haar und Feder in die verhornenden Zellen übergeführt wird. Für die pathologische Färbung in Lentigines und bei Morbus Addisonii nimmt Post nur eine Steigerung der physiologischen Vorgänge an, für die Naevi pigmentosi denselben Typus, daneben jedoch eine entzündliche Einwanderung pigmentierter und pigmentloser Zellen aus dem Bindegewebe ins Epithel, ohne dass jedoch diese verschleppten Farbstoffkörner in die Epithelzellen aufgenommen werden.

Das Pigment der melanotischen Tumoren ist bezüglich der chemischen Eigenschaften des Melanins noch häufiger, wegen der leichteren Gewinnung in grosser Quantität, verwertet worden in der allgemeinen Annahme, dass dasselbe mit dem der normalen Haut und des normalen Auges identisch ist. Die fast regelmässige Entstehung der primären melanotischen Geschwülste aus den physiologisch pigmentierten Geweben legt diesen Zusammenhang der Pigmente nahe. Die chemischen Untersuchungen waren in erster Linie wieder auf die Frage gerichtet, ob der Farbstoff hämatogen sei oder nicht, und an diese hat sich als zweite aus den anatomisch-histologischen Verhältnissen abgeleitete die Frage geschlossen, ob es lokal im Tumor gebildet, oder demselben im fertigen, höchstens gelösten Zustand zugeführt wird, um in seinen Zellen in Körnerform deponiert zu werden. Für die gewöhnlichen Melanosarkome darf die Annahme, dass das Pigment aus den roten Blutkörperchen innerhalb der Tumoren nach dem gewöhnlichen Typus lokal gebildet wird, von der Hand gewiesen werden, denn die Befunde von Gussenbauer (1875), welcher Stagnation des Blutes in den Gefässen mit folgender Auflösung und Diffusion des Hämoglobins und schliessliche körnige Ausfällung in den Zellen annimmt, haben ebensowenig allgemeine Anerkennung gefunden, wie Langhans (1870) Auffassung, dass im Tumor extravasierte rote Blutkörperchen die direkte Umwandlung in Pigment-Schollen und -Körner erfahren. Der Umstand, dass in fast allen Melanosarkomen ein geringer Teil des Pigments

Eisenreaktion giebt, dass ferner der Farbstoff, ausser in den Geschwulstzellen, sehr reichlich in den gefässtragenden Bindegewebssepten liegt, dass endlich bisweilen gleichzeitig starke Pigmentierung anderer ferngelegener normaler Organe beobachtet wurde, kann den Gedanken nahelegen, dass das Melanin der Tumoren nicht in denselben entsteht, sondern an anderen Orten gebildet und nach teilweiser Einbusse der Eisenreaktion ihnen zugeführt und in ihnen deponiert wird (M. B. Schmidt, 1889). Fälle von reinen Pigmentherden ohne Tumorentwickelung in Herz und Nieren bei melanotischem Krebs der Haut mit vielfachen echten Metastasen (Wagner, 1860), die dunkle Färbung der Haut, Schleimhäute, serösen Membranen, des Fettgewebes bei Melanosarkom der Haut (Oppenheimer, 1886) und ähnliche Beobachtungen könnten diese Annahme stützen, ebenso wie der Umstand, dass bei bestehendem Melanosarkom eine Ausscheidung von Farbstoff im Urin stattfinden kann derart, dass der Urin gelb gelassen, beim Stehen sich braun färbt. Von anderen sind die eisenhaltigen Körner als zufällige, aus Hämorrhagieen stammende Einlagerungen und im Gegensatz zu ihnen die Farbe und Gestalt der eigentlichen Melaninkörner als Gegenbeweis gegen die hämatogene Bildung angesehen worden.

Die chemische Analyse der Geschwulstmelanine hat bisher sehr inkonstante Resultate zu Tage gefördert und ist der hauptsächliche Anlass zur Teilung der Ansichten geworden, je nachdem Eisen gefunden wurde (Eiselt, 1862, Dressler, 1865, Nencki-Oppenheimer, 1886, Mörner, 1887 u. a.) und eine Ableitung vom Hämoglobin nahelegte, oder das Fehlen desselben (Virchow, 1847, Berdez und Nencki, 1886 u. a.) eher auf eine Bildung des Pigments unabhängig vom Blutfarbstoff schliessen liess. Als auffallendes Ergebnis neuerer Untersuchungen tritt ein mehrfach konstatierter hoher Schwefelgehalt des Melanins hervor (Berdez und Nencki, Mörner u. a.), welcher über 10% steigen kann. Auf Grund dieser Thatsachen und der verschiedenen Beurteilung derselben findet jede der beiden Theorieen, die der hämatogenen Entstehung und die der autochthonen Bereitung ohne Beihülfe des Hämoglobins ihre Verteidiger und Bekämpfer. Die Frage ist noch vollkommen offen und wird auch nicht durch Jooss (1894, 2) gelöst, welcher seiner „Überzeugung“ Ausdruck giebt, dass die Sarkomzellen ihren Farbstoff aus den ungefärbten Eiweisskörpern des Blutplasma produzieren, und dass in diesem letzteren trotz der gegenteiligen Resultate der bisher darauf gerichteten Untersuchungen „Eisen enthalten sein muss“ und so den häufig konstatierten Eisengehalt der Tumoren erkläre, ohne dass das Hämoglobin für denselben verantwortlich sein müsse. Wohl mag der angeführte hohe Schwefelgehalt in manchen Fällen als ein Hinweis darauf aufgefasst werden, dass sein Eiweisskörper bei der Pigmentbildung beteiligt sein muss, dass also das Hämatin allein nicht das Material

dafür bilden kann, was allerdings auch von Niemand bisher behauptet worden ist.

Unter den von aussen in den Körper eindringenden Pigmenten steht in erster Linie dasjenige, welches zu der gewöhnlichen, fast physiologischen Schwarzfärbung der Lunge, der Anthrakose, führt. Nachdem schon früher durch Pearson (1818) und Laënnec (1819) die Lungenmelanose auf eingeatmete Kohle zurückgeführt und durch Beobachtungen von besonders intensiver Färbung bei Kohlenarbeitern diese Annahme gestützt war, hatte der Zweifel Virchows und Hasses (1841) an der Möglichkeit des Durchgangs fester Elemente durch die Alveolenwand die Verbreitung dieser Theorie verzögert, bis Traube (1860) durch mikroskopische Untersuchungen die Identität der Pigmentkörperchen mit Holzkohlenstaub schlagend bewies. Seither haben zahlreiche Experimente über Russeinatmung bei Tieren (Knauff 1867, Arnold 1885 u. a.) die Bahnen klargelegt, welchen der inhalierte Staub folgt: Derselbe wird z. T. in „Staubzellen" epithelialer und lymphoider Natur in den Luftwegen gefunden, von solchen auch in die Gewebe hinein getragen, ein anderer Teil tritt von den Alveolen aus frei durch die Kittleisten zwischen den Epithelien in Saftbahnen der Alveolarwand ein, um hauptsächlich in inter- und periinfundibulären, weiterhin auch den perivaskulären und peribronchialen und endlich den pulmonalen, subpleuralen und mediastinalen Lymphknötchen deponiert zu werden. Ein anderer Teil wird in die Bronchialdrüsen abgeführt. Für die Staubmetastase des Menschen, die hauptsächlich mit Lungenemphysem zusammentreffende Anthrakose der Milz, Leber, Nieren u. s. w., wobei die Staubpartikel hauptsächlich in den Bindegewebshüllen der Gefässe deponiert werden, kommt nach Arnold (1890) ausser einer Verbindung zwischen Bronchialdrüsen und Lungengefässen noch eine direkte Durchwanderung vom Lungengewebe durch die Gefässwandung in Betracht; der „albinistische" Zustand solcher emphysematösen Lungen kann z. T. auf eine vermehrte Abfuhr des Staubs auf diesen Wegen zurückgeführt werden und braucht nicht allein auf der von Virchow (1888) geltend gemachten verminderten Ablagerung in den emphysematösen Partieen zu beruhen. Bei den in Blattgoldfabriken beschäftigten Arbeiterinnen haben Zenker (1867) und Merkel (1869 u. 1871) intensiv ziegelrote Färbung des ganzen Lungenparenchyms gefunden, welche durch Einatmung und Ablagerung pulverisierten Eisenoxyds zustande gekommen war. Diese „Siderosis pulmonum" stellt die zweite Form der zu abnormen Pigmentierungen führenden Pneumonokoniosen dar.

Der Zustand der Argyrie, der Ablagerung feinster Silberkörnchen in verschiedenen Organen nach länger dauerndem innerlichen Gebrauch von Argentum nitricum beruht wahrscheinlich auf Resorption des gelösten

Silbers im Darmkanal — nicht nach Biemers Ansicht auf der Aufnahme fester Körnchen in die Darmwand — und nachfolgender Abscheidung in den Geweben. Hauptdepots bilden Nieren, Haut, Schleimhäute, Bindegewebe der Darmzotten und Plexus choroides, Dura und andere seröse Membranen, immer vorwiegend das adenoide Bindegewebe (v. Recklinghausen 1883). In der Niere ist die Abscheidung am konstantesten an den Glomerulusschlingen und an den geraden Harnkanälchen des Markes beschrieben worden, und zwar an letzteren in der Membrana propria, ohne dass Schädigungen des Nierenparenchyms durch dieselbe herbeigeführt worden wäre. v. Kahldens (1894; 3) jüngst mitgeteilter Fall zeigt für die Niere eine von diesem gewöhnlichen Bild abweichende Lokalisation insofern, als ausschliesslich die Marksubstanz in der Gegend der Papillen schwarzgrau gefärbt waren, während in der Rinde, speziell den Glomeruli, keine Spur von Körnchen sich auffinden liess; eine Besonderheit bietet der gleiche Fall dadurch, dass die pigmentierten Stellen des Markes bei gesunder Rindensubstanz durch chronische Entzündung, Wucherung des Bindegewebes und Atrophie und Desquamation, der Epithelien hochgradig verändert waren, offenbar infolge der Silberablagerung; durch reichliche Silbergaben per os erzielte v. Kahlden bei einem Kaninchen die gleiche Lokalisation der Silberabscheidung ausschliesslich in der Marksubstanz ohne Gewebsveränderung und konnte nachweisen, dass im Gegensatz zu der herrschenden Auschauung die Einlagerung nicht nur in der Grundsubstanz, sondern auch im Innern von Bindegewebszellen um den Kern herum erfolgt. Nach der gewöhnlichen und dieser abnormen Lokalisation zu schliessen, steht die Argyrie der Nieren nicht mit der ausscheidenden Funktion des Organs im Zusammenhang, sondern stellt eine einfache Ablagerung dar.

3.

Thrombose und Embolie.

Von

C. J. Eberth in Halle.

Litteratur.

1. Campbell, A. W., Case of Thrombosis of the left inferior cerebellar Artery with Cord Lesion. Liverpool medico-chirurgical Journal 1894. Vol. XIV. 140—54. With 1 Plate.
2. Eguet, Jules, Einfluss des Blutegelinfuses auf die Thrombenbildung. Mitteilungen aus den Kliniken und medizinischen Instituten der Schweiz. II. Reihe. Heft 4. 1894.
3. Kockel, Rich., Über Thrombose des Hirnsinus bei Chlorose. Deutsches Arch. f. klinische Medizin. Bd. 52. 1894. Heft 5/6. S. 557—568.
4. Kotlar, Über Herzthromben-Tuberkulose. Prager med. Wochenschrift 1894. Nr. 7—8.
5. Lubarsch, O. Dr., Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. Fortschritte der Medizin. Bd. XI. Nr. 20. 1893.
6. Lys, H. Grabham, Pulmonary Embolism. British med. Jornal. 1894. Nr. 1143. S. 1126.
7. Marchand, Zur Kenntnis der Embolie und Thrombose der Gehirnarterien, zugleich ein Beitrag zur Kasuistik der primären Herztumoren und der gekreuzten Embolie. Berliner klinische Wochenschrift 1894. Nr. 1.
8. Meslay, Thrombose de la veine axillaire droite. Bulletins de la Société anatomique de Paris. Année LXIX. 1894. Série V. Tome VIII. Fasc. 12. S. 477.
9. Perry, S. H., A case of Thrombosis of the basilar Artery. Birmingham medical Recorder. 1894. Vol. XXXV. S. 161.
10. Powell, T. K., A Case of Thrombosis. Memphis medical Month. 1894. Vol. XIV. S. 307—309.
11. Ribbert, Über Fettembolie. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. Jahrg. XXIV. 1894.
12. Sahli, Über den Einfluss intravenös injizierten Blutegelextraktes auf die Thrombenbildung. Vortrag gehalten auf dem XI. internat. med. Kongress in Rom. Centralblatt für innere Medizin. Jahrgang XV. 1894. Nr. 22. S. 497—501.
13. Saveliew, Dr. Nicolas, Gehirnembolie. Virchows Arch. Bd. 135. 1894.
14. Scheven, Zur Lehre von der atypischen Embolie. Inaug.-Dissertation. Rostock. 1894.
15. Schilling, Embolie der Aorta desc. Münchener med. Wochenschrift. Nr. 16. 1895.
16. Smith, W., A case of Thrombosis of the portal System. Medical Press and Circular, London 1894. New Series. Vol. LVII. S. 35.
17. Stange, Über einen Fall von Kugelthrombose im Vorhof des linken Herzens. Berlin 1893. 8°. 15 S. Inaug.-Diss. Göttingen.

18. Voelcker, Thrombus im Herzen. Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft in London. Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Bd. V. 1894. S. 954.
19. Wagenmann, A., Beitrag zur Kenntnis der patholog. Anatomie der Embolie der Centralarterie. Mit 5 Figuren. Archiv für Ophthalmologie. Bd. 40. 1894. Abt. 3. S. 221—238.
20. Wlassow, K., Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung und Thrombose mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung der Blutplättchen. Aus dem pathologischen Institut zu Freiburg i. B. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie und allgem. Pathologie. Bd. XV. 1894. H. 3. S. 543—580.

Nach Wlassow (20) bilden bei der Gerinnung des Blutes durch Schlagen wie bei der Thrombenbildung nicht die Blutplättchen das erste Gerinnsel, es sind vielmehr die roten Blutkörper, welche, indem sie sich desorganisieren, die Blutplättchen liefern. Damit beantwortet Wlassow zugleich die Frage nach der Herkunft der Blutplättchen.

Von der Destruktion der roten Blutkörper unterscheidet Wlassow drei verschiedene Formen, worüber Näheres im Original nachzusehen ist.

Die kernlose Erythrocyten der Warmblüter bestehen nach Wlassow 1. aus dem farblosen Nukleoalbumin, 2. dem Protoplasma, welches Hämoglobin, eine körnige protoplasmatische Substanz und homogene Substanz (Schatten) enhält.

Die Blutplättchen sind aus den kernlosen Erythrocyten ausgetretene nukleoalbumine Bestandteile. „Im Centrum des roten Blutkörperchens spaltete sich der farblose Bestandteil in Form eines rundlichen Gebildes bewegte sich nach dem einen Ende der Zelle und schied sich nach aussen als ein körniges, stark lichtbrechendes, kreisrundes Scheibchen in der Grösse von einem Viertel des normalen roten Blutkörperchens aus, ein regelmässiges scheibenförmiges Blutplättchen darstellend.“

Die Bildung des Blutplättchens im ungemischten Blut ist in physikalischen Verletzungen zu suchen, welche das Blut bei Berührung mit einem fremden (ungefetteten) Körper, resp. beim Vorhandensein der Adhäsion erleidet. So tritt ebenfalls bei der Berührung der Erythrocyten mit der mechanisch verletzten Oberfläche eines Gefässes oder mit einem durch das Gefäss gezogenen Zwirnsfaden die Desorganisation der roten Blutkörper ein. Man findet im Thrombus nukleoalbumine Bestandteile und degenerierte, in feinkörnige Massen zerfallene Zellen.

Die Adhäsion ist als ein Trauma zu betrachten, welches den Anstoss zur Störung der chemischen Beziehungen zwischen den verletzten Zellen und dem Plasma giebt. Das Plasma, welches vorher eine nutritive Flüssigkeit war, wird eine zerstörende für mechanisch veränderte rote Blutkörperchen. Vor allem spaltet und löst es die nukleoalbumine Substanz; dabei

verlieren die degenerierten Zellen Hämoglobin und zerfallen oder sie scheiden den abgespaltenen nukleoalbuminen Bestandtheil in Form korpuskulärer Gebilde aus.

Die feste Verbindung der Zerfallsprodukte der roten Blutkörper untereinander und mit der Gefässwand ist durch eine klebrige Substanz in den roten Blutkörpern bedingt, welche in deren homogener Umhüllung sich findet, von der ein Teil als sog. Schatten nach Zerstörung der Zellen zurückbleibt.

Die Blutplättchen in der Randzone des Thrombus entstehen aus plättchenbildenden Erythrocyten, die als sehr hinfällige Elemente bei Berührung mit dem Thrombus in Blutplättchen zerfallen. Würde durch mechanische Bedingungen die Anlagerung der Blutplättchen und Leukocyten veranlasst sein, so müsste die Thrombenbildung bis zum Schlusse des Gefässes andauern. Das ist jedoch nicht der Fall und findet seine Erklärung in dem Umstande, dass die Anhäufung von plättchenbildenden Zellen und Leukocyten mit dem Ausfliessen der Gewebsflüssigkeit oder der Diffusion chemischer Stoffe durch die thrombotische Masse in strömendes Blut im Zusammenhang steht.

Die Verzögerung der Gerinnung in eingefetteten Glasgefässen und die Beschleunigung derselben durch Schlagen mit einem Fremdkörper ist dadurch begründet, dass bei dem ersten Versuch nur die Plättchen bildenden resp. senilen Erythrocyten eine Plasmoschisis erfahren, bei der sie zu Blutplättchen werden, während durch Schlagen des Blutes auch viele andere rote Blutkörper zerstört werden und dem Plasma ihren nukleoalbuminen Bestandteil abgeben.

Die Erythrolyse und Erythroschise bedingen aber nicht nur die Bildung der Blutplättchen und des Thrombus, sondern sie sind zugleich die Ursache der intra- wie extravaskulären Blutgerinnung. In dem nukleoalbuminen Bestandteil der roten Blutkörper scheint auch eine Substanz enthalten zu sein, welche nach ihrer Reaktion auf Farben dem Fibrin ähnlich sich verhält.

Verf. hat seine Untersuchungen an Schnitten durch Thromben und am extravaskulären Blut angestellt, jedoch die Thrombenbildung nicht direkt am strömenden Gefäss verfolgt. Vielleicht aus diesem Grund unterlässt Wlassow eine Erklärung für die so rasche Anhäufung der Blutplättchen (als solcher), wie man sie oft nach geringfügigen Läsionen der strömenden Gefässe beobachtet.

Da der Thrombus sich aus intakten, durch den Blutstrom zugeführten roten Blutkörpern, welche plötzlich in loco sich zersetzen, entsteht, scheint es Wlassow fraglich, ob die bei Beobachtung des strömenden Blutes in Mesenterialgefässen konstatierten Anhäufungen von Blutplättchen die Be-

zeichnung von Thromben verdienen. (Darüber liesse sich doch wohl streiten. Ref.)

Die Stromverlangsamung und mechanische Momente (Rauhigkeiten), denen Eberth und Schimmelbusch eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung der Thromben zugeschrieben haben, sind nach Wlassow also nur Hülfsmomente, welche den Ort für die Anlagerung bestimmen können, aber sie sind keineswegs nötig. Die Hauptursache der Entstehung des weissen Thrombus ist die Destruktion der Blutkörper und die spaltende und zerstörende Kraft des strömenden Plasmas. Nach Verletzung der Gefässwand tritt der Gewebssaft aus der Wand aus und verursacht den Zerfall einer grossen Zahl roter Blutkörper. Es entsteht so der Kern oder die Grundmasse des weissen Thrombus.

Kann man für die Versuche an den Mesenterialgefässen, auch wenn sie mit aller Vorsicht ausgeführt werden, Schädigungen des empfindlichen Säugetierblutes auch nicht ganz ausschliessen, so besteht doch für den vorhin erwähnten Versuch die Annahme zu Recht, das die Blutplättchen präexistierten. Und wenn Wlassow gerade den senilen Erythrocyten eine so grosse Neigung zur Destruktion und damit zur Bildung von Plättchen innerhalb wie ausserhalb der Gefässe vindiziert, so können wir eine derartige Veränderung als physiologisch im strömenden Blut nicht von der Hand weisen. Und damit wäre ja die Präexistenz der Blutplättchen zugegeben.

Eguet (2) und Sahli (12) benutzten hauptsächlich das frische Blutegelinfus, dessen Wirkung am konstantesten war (1 Blutegelkopf auf 5 ccm Infus). 5 Tropfen Infus machen 1 ccm Kaninchenblut für eine Zeit lang gerinnungsunfähig oder 5 ccm Infus (einem Blutegel entsprechend) 20 ccm Blut.)

Nach Einwirkung des Blutegelinfuses senken sich die roten Blutkörper, das Plasma bleibt klar und flüssig. Beim Eintritt der Gerinnung bilden sich die ersten Spuren des Fibrin in der roten Schicht als Fibrinfäden, die später auch die übrige Flüssigkeit einnehmen.

Das Blutegelinfus alteriert die weissen und roten Blutkörper nicht, seine Wirkung beruht aber nicht auf einer Konservierung der Blutplättchen, welche vielmehr ebenso wie sonst die viscöse Metamorphose durchmachen, sondern auf einer Zerstörung des Fibrinfermentes.

Nachdem in die Vena jugularis ext. des Kaninchens eine Schweinsborste, um einen Fremdkörperthrombus zu erhalten, eingeführt war, wurde eine gegebene Menge Blutegelinfus in die Blutbahn injiziert und hierauf noch in die Vena jug. der anderen Seite eine Schweinsborste gebracht.

Während sich um die vor der Injektion eingeführten Borste ein Thrombus gebildet hatte, fehlte ein solcher an der anderen Vene. Weiter wurde festgestellt, dass für eine Zeitdauer von 40 Minuten das Infus eines

Blutegels genügt um ca. 55—60 ecm Kaninchenblut vor Fremdkörperthrombenbildung zu schützen.

Das Blut des Kaninchens bleibt unter dem Einflusse des injizierten Egelinfuses so lange flüssig, als dieses noch nicht durch die Nieren ausgeschieden ist.

Kockel (3) teilt drei Fälle von Thrombose der Extremitätenvene, zwei Fälle von Hirnsinusthrombose bei Chlorotischen mit.

In dem einen Fall war die Thrombose von dem Sinus transvers. ausgegangen und hatte sich auf die Vena magna Galeni fortgesetzt, in dem anderen Falle handelte es sich um eine frische Thrombose der Vena mag. Galeni. In beiden Fällen fand sich Hydrocephalus int. und im zweiten ausserdem rote Erweichung der die Seitenventrikel begrenzenden Hirnsubstanz.

Voelcker (18) fand ohne jede Klappenerkrankung unterhalb des offenen Foramen oval. am Vorhofseptum l. einen grossen geschichteten wandständigen Thrombus. An seiner Basis war er von zahlreichen embryonalen Gefässen durchzogen und seine Hauptmasse von gelatinösem Aussehen, so dass man an eine myxomatöse Neubildung denken konnte. Eine den Thrombus überziehende Epithelschicht liess sich nicht nachweisen.

Schilling (15): Die 55jährige Patientin war wiederholt an Gelenkrheumatismus erkrankt, zu dem sich ein Herzleiden gesellt hatte. Beim Versuche nachts aufzustehen, fiel sie plötzlich unter heftigen Schmerzen in den Beinen um. Die Extremitäten waren quoad motum et sensum ganz gelähmt, schwach livid, Reflexe aufgehoben, beide Schenkelarterien pulslos. Nach 10 Stunden zeigen sich zahlreiche grosse blaue Flecke an den kalten unteren Extremitäten. Tod nach 33 Stunden unter den Erscheinungen der Herzparalyse. Die Sektion ergab Verfettung des Herzmuskels, Dilatation beider Ventrikel, Stenose und Insufficienz der Mitralklappe, welche nur die Spitze des Zeigefingers aufnimmt. Im linken Vorhof, bezw. im linken Herzohr, zwei kleinfingerdicke, wandständige, geschichtete, brüchige braune Thromben. Die enge Aorta ohne Atherom. 6 cm über der Teilungsstelle der Aorta in die Iliacae findet sich ein die Aorta vollkommen obturierender, frischer Thrombus, der mit einem 4 cm langen auf der Teilungsstelle der Arteriae iliacae reitenden, braunen, brüchigen Embolus von der Farbe, Brüchigkeit wie die im linken Herzen gefundenen Thromben zusammenhängt. Jenseits des Embolus ist das Stromgebiet der beiden Arteriae iliacae vollkommen thrombosiert.

Marchand (7) beschreibt einen Fall von polypösem Myxom der linken Vorhofscheidenwand mit Verdickung der linken Arteria fossae Sylvii infolge von älterer Embolie, mehrfacher Geschwulstembolie anderer Arterien, frischer Embolie des Stammes der rechten Arteria fossae Sylvii und kleinem embolischen Aneurysma eines Astes der rechten Art. foss. Sylv. Die aneurysmatische Erweiteruug eines Astes der Art. foss. Sylvii war durch Wucherung der angeschwemmten Geschwulstmasse erzeugt. Auf die Geschwulstembolie ist zweifelsohne auch die Verdickung und Verknöcherung der Arterienwand zurückzuführen.

Zur Beseitigung eines Kankroidrecidivs der rechten Schläfengegend wurde die Carotis comm. dicht unter der Teilungsstelle und ausserdem noch die Carotis ext. und int. dicht oberhalb derselben unterbunden. 28 Stunden post operationem linksseitige Lähmung der Extremitäten, Tod 24 Stunden nach Eintritt der Lähmung.

Die Carotis int. dextra war an der Eintrittsstelle in die Schädelhöhle von einer teils dunkeln, teils braunroten Thrombenmasse ganz ausgefüllt, die sich auch in die Art. foss. Sylv., Art. cerebri ant., nicht aber in die Art. comm. ant. und post. und Art. ophth. fortsetzt.

Die rechte Hemisphäre ist stark durchfeuchtet und vergrössert, es sind aber nicht die Lymphscheiden der Gefässe stärker gefüllt, das Ödem findet sich vielmehr in der Neuroglia und hemmt den Abfluss des Venenblutes. Die angeschwollene Hemisphäre verlegt durch Verdrängung der Nachbarschaft den Abfluss der Cerebrospinalflüssigkeit nach abwärts, während ein anderer Teil seinen Weg durch Nervenscheiden und pacchionische Granulationen sucht.

Verf. erörtert dann das Zustandekommen des apoplektischen Insults. Die plötzliche Absperrung der arteriellen Zufuhr von einem umfangreichen Teil des Gehirns ist die nächste Ursache der Bewusstseinstörung. Das Schwinden kurz dauernder Herdsymptome findet seine Erklärung in der unvollkommenen Ausschaltung derselben von der Cirkulation. Die Nekrose entspricht ja nicht immer der ganzen Ausdehnung des von der Embolie betroffenen Gebietes.

Die graue Substanz und die grossen Ganglien sind nach Unterbrechung der arteriellen Zufuhr viel früher verloren als die weisse Substanz und die Ganglienzellen der Hirnrinde scheinen selbst eine minutenlange Absperrung der Blutgefässe nicht zu vertragen.

Marchand (7) beschreibt weiter einen Fall von einem kleinen Thrombus in einer Vene des rechten Unterschenkels mit Embolie der l. Carotis int. und beginnender Erweichung der l. Hemisphäre, der seine Erklärung in einer kleinen Öffnung des Foramen ovale finden dürfte, durch welche sich ein kleiner Pfropf gedrängt, der sich auf der linken Seite der Scheidewand vergrösserte und zur Embolie führte, wenn man nicht annehmen will, dass anderswo sich ein Thrombus gebildet, der total abgelöst worden war.

Wenn bei obigem Fall die gekreuzte Embolie zweifelhaft blieb, so stellt der folgende ein charakteristisches Beispiel einer solchen dar.

Ein 69jähriger Mann mit schwerer Syphilis maligna starb plötzlich bei der Untersuchung. Beide Äste der Pulmonalarterie waren durch Thrombusmassen verschlossen, in der Milz fanden sich umfangreiche keilförmig derbe Infarkte, im l. Kleinhirn ein älterer Erweichungsherd, ein lockerer bräunlich roter Pfropf sass in der l. Koronararterie, die Venen beider Oberschenkel waren frei von Thromben, dagegen fand sich der rechte Unterschenkel bis zum oberen Dritteil ausgedehnt thrombosiert. Im Herzen und den Arterien weder Thromben noch Rauhigkeiten. Das Foramen oval. war noch für die Spitze des kleinen Fingers durchgängig.

Nach Saveliew (13) finden sich in der Mehrzahl der Fälle von Gehirnembolie Herzfehler, bei mehr als 89 Prozent.

Die erste Erscheinung nach Embolie ist Anämie der embolisierten Bezirke. Nicht so selten kommt ausser der arteriellen Anämie venöse Stauung vor, wässerige Exsudation und Hämorrhagie.

Die frühesten makroskopischen Zeichen der Encephalomalacie fanden sich 10 und 23 Stunden nach experimentell erzeugter Hirnembolie.

Bei der Symptomatologie wird hervorgehoben, dass nur selten die Embolie keinen Verlust des Bewusstseins veranlasst. Konvulsionen sind nicht konstant. Reitbahnbewegungen finden sich besonders bei Embolien des vorderen Teils der Sehhügel. Bezüglich der Sensibilitätsstörung liess sich keine Regel aufstellen, Reflexe können erhöht oder aufgehoben sein. Auch in der psychischen Sphäre finden sich Störungen.

Aphasie findet sich nur bei Embolie der l. Art. foss. Sylv. oder der rechten Arterie. Die linkshändigen Modilitätsstörungen sind nicht notwendige Begleiterscheinungen der Embolie.

Lubarsch (7) giebt eine zusammenfassende Darstellung unserer Kenntnisse von der Parenchymzellenembolie, von der er 1. die Embolie mit Leberzellen, 2. die mit Placentarzellen und 3. die mit Knochenmarksriesenzellen unterscheidet.

Die Leberzellenembolie ist entweder eine traumatische oder findet sich bei Intoxikations- und Infektionskrankheiten. Die traumatische Leberzellenembolie steht mit der Ausdehung der Verletzung keineswegs in einem bestimmten Verhältnis. Die verschleppten Leberzellen finden sich ausser in den Lebervenen, im Herzen, in Lungenarterien, Aesten der Leber und Nierenarterien. In diesen Fällen handelt es sich um einen Transport durch das offne Foramen ovale.

Die Leberzellenembolie bei Intoxikations- und Infektionskrankheiten findet sich sehr häufig bei Eklampsie in der Lunge, in Gehirn- und Nierenvenen, in Leberarterien- und Pfortaderästen (bei offenem Foramen ovale), bei Chorea.

Bei Scharlachangina mit ausgesprochener Leukocytose in den Kapillaren und Venen der Leber, kleinen Lymphomen und Blutungen fanden sich Leberzellenembolien in Lebervenen, Nierenarterie, in der Kranzarterie des Herzens (bei offenem Foramen ovale) [1]. Ferner fanden sich innerhalb der Leber Leberzellenembolieen bei Nekrosen und Blutungen mit Erweichungsherden bei Leberabscess, bei vereitertem Lebergumma, bei Lebertuberkulose mit Eiterung. Das gemeinsame Moment für Leberzellenembolie sind Blutungen und Nekrosen der Leber. Mechanische Erschütterungen sind für das Zustandekommen der Embolie nicht absolut nöthig, sie befördern aber die Fortschwemmung der Leberzellen. Retrograder Transport — Vorkommen von Leberzellen in Nieren und Gehirnvenen — findet sich bei hochgradigen Stauungen wie bei Eklampsie.

---

[1]) Da Lubarsch niemals Leberzellen in Lungenvenen fand, bezweifelt er die Passage jener durch die Lungenkapillaren. Vergleiche hierüber Scheven.

Die verschleppten Leberzellen können je nach ihrer Beschaffenheit und der Resorptionskraft der Körpersäfte verschieden lange persistieren (3 Wochen bis 2½ Monate). Proliferationsvorgänge sind an ihnen nicht nachzuweisen.

Die Leberzellenembolie bei Eklampsie ist als ein sekundärer Vorgang aufzufassen. Anwesenheit von Leberzellen in Blutgefässen wirkt gerinnungserregend und veranlasst Thrombenbildung. Ein Teil der bei Eklampsie vorkommenden Thromben sind jedoch primäre.

2. Die Placentarzellenembolie finden sich am häufigsten, aber nicht konstant bei Eklampsie und zwar in der Lunge (Kapillaren und Arterien), den Uterinvenen, dem rechten Herzen. Sie stammen sowohl von der Decidua wie von den Zotten. Sie scheinen früher als die Leberzellen zu Grunde zu gehen. Die Zellenembolieen bei Eklampsie und Chorea gravidarum sind nicht die Ursachen der mit Krampfanfällen verbundenen Krankheiten, sondern sie sind die Folgen der Krampfanfälle.

3. Die Knochenmarkriesenzellenembolie fand Lubarsch nach Operation am Oberschenkel in der Lunge. Aber auch bei tuberkulöser Hüftgelenkentzündung kommt sie vor. Danach ist anzunehmen, dass auch Riesenzellen von Knochentuberkeln verschleppt werden können.

Die gerinnungserregende Eigenschaft der Knochenmarkriesenzellen ist jedenfalls keine bedeutende.

Als atypische Embolie bezeichnet Scheven (14) in seiner auf die Anregung von Lubarsch ausgeführten Arbeit die sog. paradoxe oder gekreuzte Embolie, bei welcher der Embolus in der entgegengesetzten Seite des Kreislaufs sich vorfindet wie der primäre Thrombus, oder wo ein Thrombus durch ein offenes Foramen ovale aus dem venösen Blute in die arterielle Gefässbahn hineingeschleppt ist und die Embolie durch retrograden Transport, die sowohl im Venensystem wie in der Lymphbahn beobachtet wird.

Von der ersten Form bringt Verf. aus der Litteratur wie aus den Protokollen der Züricher und Rostocker pathologischen Institute mehrere Fälle. Für die Überwanderung von thrombotischem Material aus dem rechten Herzen in den linken Vorhof sind abnorme Druckverhältnisse in den Arterien, Erhöhung des Blutdrucks im rechten Herzen notwendig.

Im Vergleich zur Häufigkeit der Persistenz des Foramen ovale ist die gekreuzte Embolie immerhin ein seltener Prozess, der sowohl für die Verbreitung blander und infizierter Thromben, von Parenchymzellen und Geschwulstelementen eine Rolle spielt und wahrscheinlich auch für die Ausbreitung der Tuberkel bei der akuten Miliartuberkulose (nach Tuberkulose des Ductus thoracicus) von Wichtigkeit ist. Nach einer Besprechung der bekannten Fälle der atypischen Embolie durch retrograden Transport erwähnt Verf. einen solchen Fall von Scirrhus des Magens mit Metastasen in den

retroperitonealen, mesenterialen, inguinalen und tracheobronchialen Lymphdrüsen, multiplen Metastasen des Herzens, Darm- und Beckenserosa, Darmschleimhaut, Uterus, Ovarien, Vagina, Harnblase und Trachea. Die Metastasen der retroperitonealen, mesenterialen bronchialen und trachealen Lymphdrüsen sind als auf dem Wege der Lymphbahn entstanden zu betrachten, während die übrigen Metastasen auf die Verschleppung von Geschwulstkeimen durch rückläufige Strömung in die betreffenden Lymphbahnen zurückzuführen sind.

Die veränderte Stromesrichtung, welche den rückläufigen Transport in den Venen ermöglicht, welche keine Klappen besitzen, kann sowohl durch positiven Druck im Thorax bei forzierter Exspiration, Stenose der Luftwege und der Trachea oder Bronchien veranlasst werden. Bei dem retrograden Transport im Lymphgefässsystem ist dagegen der Verschluss der Hauptbahn die erste Bedingung für die Umkehr des Lymphstroms und der dadurch bedingten Verschleppung korpuskulärer Elemente.

Versuche über retrograden Transport haben den Verf. überzeugt, dass kleine und mittelgrosse Grieskörner die Lungenkapillaren passieren können und dass am häufigsten in denjenigen Teilen der venösen Blutbahn eine retrograde Verschleppung nachzuweisen ist, in denen ein geringer und Schwankungen unterworfener Druck herrscht wie in der Cava, Leber-, Nierenvene und den Hirnsinusen.

Nach Ribbert (11) können ausser den bekannten Ursachen der Fettembolie, wie Entzündungen und Zerreissungen des Knochenmarks, der Entzündungen des Unterhaut- und Beckenfettgewebes, Quetschungen und Nekrosen der Leber und fettig zerfallenen Thromben, auch einfache heftige Erschütterungen des Knochens ohne jede Fraktur, eine Fettembolie zur Folge haben. Beim Kaninchen genügt es schon, während 1—2 Minuten in der Narkose eine Reihe kurzer Schläge mit einem hölzernen Instrument auf beide Tibiae auszuführen, um eine mässig hochgradige Fettembolie zu erhalten. Das Knochenmark zeigt keine makroskopische Veränderung und nur einen mässigen Fettgehalt.

Die Folgen der Fettembolie in der Lunge sind häufig kleinere Ecchymosen, seltener umfangreichere Blutungen. Vielleicht wird auch das Auftreten des Lungenödems durch die Embolie begünstigt.

In den Nieren dürfte eine fettige Degeneration der Tubuli contorti, zweiter Ordnung, Schwellung und Ablösung des Kapselepithels Folge der Embolie von Glomerulis sein.

Ecchymosen finden sich auch im Gehirn als Folge von kapillarer Fettembolie.

Fleckige Fettentartung des Herzmuskels konstatiert Ribbert in sieben hierauf untersuchten Fällen von Fettembolie des Herzens.

Betreffs der weiteren Schicksale des embolisierten Fettes bezweifelt Ribbert, dass es durch die Niere ausgeschieden wird, da wenigstens beim Kaninchen, dessen Glomeruli dicht mit Fett gefüllt worden waren, eine halbe Stunde nach dem Versuch noch kein Fett in die Kanälchen ausgetreten war. Dies scheint erst nach länger dauernder Anämie infolge von Zerreissung der Glomerulusgefässe zu geschehen.

Ausgedehnte Fettembolie der Lunge kann gewiss allein schon den Tod zur Folge haben, ebenso die Embolie des Gehirns, besonders, wenn es zu zahlreichen Blutungen kommt. Auch bei zahlreichen Embolien des Herzmuskels können die vielen Degenerationsherde daselbst den letalen Ausgang veranlassen.

4.

Metastase.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

---

1. Arnold, Die Geschichte des eingeatmeten Metallstaubes im Körper. Beiträge zur patholog. Anatomie. Bd. VIII. 1890.
2. Ders., Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig. F. C. W. Vogel. 1885.
3. Ders., Über rückläufigen Transport. Virch. Arch. Bd. 124. S. 385.
4. Bernauer, Ein Beitrag zur Kenntnis der embolischen Geschwulstbildung. Arbeiten aus dem patholog. Institut in Göttingen. 1393.
5. Bonome, Sull transporte retrograda degli emboli nelle vene e sull embolia cruciata. Arch. medich. XIII. 1889.
6. Klebs, Allgem. Pathologie. Bd. II.

6a. Krische, Ein Fall von Fibromyom des Uterus mit multipler Metastase bei einer Geisteskranken. Diss. Göttingen 1889.

7. Kobert, Über Argyrie im Vergleich zur Siderose. Arch. f. Dermatologie und Syphilis. 1893.
8. Müller, M., Beiträge zur Kenntnis der Metastasenbildung maligner Tumoreo. Inaugural-Dissertation. Bern 1892.
9. Pommer, Beiträge zur pathol. Anatomie d. Blutgefässe. Mitteil. des Vereins der Ärzte Deutschtirols f. d. Jahr 1892.
10. von Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs. 1883. S. 164.
11. Ders., Über venöse Embolie und den retrograden Transport in den Venen und in den Lymphgefässen. Virch. Arch. Bd. 106. 1885.
12. Schaper, Über eine Metastase eines primären Lungenkrebses in ein interstitielles Uterusmyom. Virch. Arch. Bd. 129. S. 61.
13. Scheven, Zur Lehre von der atypischen Embolie. Inaug.-Dissertation. Rostock 1895.
14. Vogel, Über die Bedeutung der retrograden Metastase innerhalb der Lymphbahn für die Kenntnis des Lymphgefässsystems der parenchymatösen Organe. Virch. Arch. Bd. 125. S. 495.
15. Weigert, Über den Eintritt des Kohlenpigments aus den Atmungsorganen in den Blutkreislauf. Fortschr. d. Medizin. Bd. I. S. 441.
16. Weintraud, W. O., Untersuchungen über Kohlenstaubmetastase im menschlichen Körper. Dissertat. Strassburg 1889.

17. Zahn, Über Geschwulstmetastase durch Kapillarembolie. Virch. Arch. Bd. 117. 1889.
18. Ders., Über einige Fälle seltener Geschwulstmetastasen. Ebenda.
19. Ders., Über paradoxe Embolie und ihre Bedeutung für die Geschwulstmetastase. Virch. Arch. Bd. 115. S. 71.
20. Ders., Über einen Fall von primärem Sarkom der Samenblase etc. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 22. 1885.
21. Zehnder, Über Krebsentwickelung in Lymphdrüsen. Virch Arch. Bd. 119. S. 261.
22. Zenker, Zur Lehre von der Metastasenbildung der Sarkome. Virch. Arch. Bd. 120. S. 78.

Der Begriff der Metastase ist, wie v. Recklinghausen (10) näher ausgeführt hat, allmählich immer mehr ein humoralpathologischer geworden, indem man darunter eine Versetzung von pathologischen Stoffen von einem Orte des Körpers auf einen andern versteht. Diese Beschränkung des Metastasenbegriffes ist im allgemeinen so fest beibehalten worden, dass man auch die Verschleppung normaler Parenchymzellen von einem Organ an entferntere Stellen des Körpers nicht als Metastase, sondern als Parenchymzellembolie bezeichnet hat, und wenn Ziegler (allg. Pathologie 8. Aufl.) davon abgewichen ist und von einer Parenchymzellenmetastase spricht, so ist das wenig empfehlenswert, da hierdurch die einzige feste Grenze zwischen den embolischen und metastatischen Vorgängen eingerissen würde. Nachdem durch die Fortschritte der bakteriologischen Forschung die schon zu Beginn der 70er Jahre von v. Recklinghausen und Klebs begründete Lehre von der Spaltpilzmetastase durch Kapillarembolie immer grössere Bedeutung gewonnen hatte und feste Begründung erhielt, sind in den letzten Jahren auf diesem Gebiete Fortschritte prinzipieller Natur nicht gemacht worden. Wohl aber hat man sich, wiederum angeregt durch Untersuchungen von Recklinghausens, eingehender mit den Wegen beschäftigt, auf denen die pathologischen Stoffe verschleppt werden und es wird im folgenden gerade hierauf besondere Rücksicht genommen werden. Es werden im folgenden kurz erörtert werden 1. die Verschleppung von in den Körper von aussen eingeführten Metallen, 2. die Verschleppung von Kohlenstaub, 3. die Verschleppung von Geschwulstzellen.

ad 1. Arnold (1, 2) hat sich besonders mit den Schicksalen des eingeatmeten Metallstaubes beschäftigt, indem er die Organe von Gold- und Silberarbeitern einer genauen und quantitativen chemischen Analyse unterwarf. Er fand, dass die Bronchialdrüsen den grössten Gehalt an Silber und Gold besassen, in 8 von 10 Fällen mehr als beide Lungen zusammen, in 9 Fällen mehr als Leber und Milz zusammen, und in 5 Fällen sogar mehr wie Lungen, Leber und Milz zusammen. Es geht daraus hervor, dass eine wesentliche Quelle die Zufuhr von Metallstaub mit der Einatmungsluft ist und dass der Staub auf dem Lymphwege in die Bronchialdrüsen

gelangt. Die Lungen können sogar wieder frei von Metallstaub werden, in dem durch die Bronchialwand eine Weiterbeförderung von den peribronchialen Lymphknötchen und Lymphscheiden her sich vollzieht; bei Lungenemphysem findet auch ein Übertritt des Metalles in die Blutgefässe statt, so dass in solchen Fällen der Gehalt der Milz und Leber an Gold und Silber erklärlich ist. In gewöhnlichen Fällen ist jedenfalls das Metall nicht vom Magen und Darm her in die grossen Unterleibsdrüsen gelangt, da sonst die Lymphdrüsen mit dem Staub angefüllt sein müssten, was nicht der Fall ist. -- Das Schicksal des in Form von Argentum nitricum im Körper eingeführten Silbers hat Kobert (7) genauer verfolgt und besonders mit der Siderosis verglichen. Beide Metalle — Silber und Eisen — werden bei plötzlicher Einfuhr ins Blut in erster Linie in den Leberzellen zurückgehalten, wo sie in eine unlösliche Modifikation übergeführt werden; von hier werden die Stoffe durch einwandernde Leukocyten nach den Leberlymphgefässen und weiter in die verschiedensten lymphoiden Organe verschleppt. Auch die Ausscheidung der Metalle, die bei chronischer Vergiftung allerdings nur in sehr geringem Grade stattfindet, findet unter Beteiligung von Leukocyten nach dem Verdauungstraktus hin statt, während durch den Harn gar kein Metall aus dem Körper entfernt wird. — Bei chronischer Vergiftung sind die metallhaltigen Leukocyten nicht mehr nachzuweisen, sondern das Silber und Eisen liegt scheinbar formlos in Körnchen und Klumpen zwischen den Zellen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Silber- und Eisenablagerung besteht darin, dass bei der Argyrie mit Vorliebe die verschiedensten bindegewebigen Organteile und die Haut befallen werden, bei Siderosis dagegen nicht. —

ad 2. Die Verschleppung des Kohlenstaubs im Körper ist bekanntlich von Arnold (2) besonders genau, sowohl bei Tieren wie beim Menschen verfolgt worden. Der inhalierte Kohlen- (oder Stein-) staub gelangt aus den Aveolen teils frei teils an Zellen gebunden zwischen die Aveolarepithelien hindurch in die Saftbahnen des Lungengewebes und von da in die grösseren Lymphgefässe, endlich in die Bronchialdrüsen hinein. Die Folgen der Staubablagerung in den Lungen sind nicht immer die gleichen und Arnold unterscheidet daher eine Anthracosis simplex und indurativa, wo eine indurierende Bronchopneumonie oder fibröse Peribronchitis sich an die Einatmung grösserer Staubmengen anschliesst. Auch in den Bronchialdrüsen etabliert sich eine chronische hyperplastische Entzündung, wodurch sie vergrössert werden, allmählich aber wieder atrophieren und erweichen. Von hier aus findet die weitere Verschleppnng des Kohlenstaubes in der Weise statt, wie es Weigert (15) schon früher geschildert hat. Derselbe konnte nämlich nachweisen, dass in vielen Fällen, in denen Kohlenpigment in Milz, Leber und Portaldrüsen gefunden wird, eine Verlötung der Lungenvenen-

oder Arterienwandung mit den pigmentierten Bronchialdrüsen besteht und die Intima der Blutgefässe ganz dunkel pigmentiert erscheint. Thatsächlich zeigt auch die mikroskopische Untersuchung, dass keine scharfe Grenze zwischen anthrakotischer Lymphdrüse und Blutgefässwand besteht, das Pigment vielmehr sich bis unmittelbar an das Gefässlumen fortsetzt. Die Verschleppung des Pigments kommt also durch einen direkten Einbruch in Blutgefässe zu stande, nachdem durch eine Art Periadenitis eine Verwachsung zwischen Drüse und Blutgefässen stattgefunden hat. Sind einmal die Kohlenpartikel in die Leber gelangt, so erkranken die portalen Lymphdrüsen dadurch, dass die Leberlymphbahnen ihnen das Kohlenpigment zuführen. Arnold konnte die Untersuchungen Weigerts vollständig bestätigen und erweitern, indem er zeigte, dass auch ohne grössere Durchbrüche, die Kohle direkt von der Adventitia her in die Arterien eindringen kann. — Diese von Weigert begründete Auffassung über die Wege der Staubmetastase hat Weintraud (16) dadurch einzuschränken versucht, dass er auch hier die v. Recklinghausensche Lehre von der Metastase durch retrograden Lymphtransport zur Geltung zu bringen suchte. Er fand in einem Viertel aller Fälle in den Leichen Erwachsener schwarzes Pigment in Leber, Milz und den abdominalen Lymphdrüsen, vermisst es aber in der Niere und im Gegensatze zu Weigert und Arnold auch im Knochenmark. Gerade deswegen und wegen der Ablagerung der Kohle in den Gefässscheiden glaubt Weintraud, dass die Pigmentmetastase auf dem Wege des retrograden Lymphstroms stattfindet, der sich durch Bildung oder Erweiterung von Kollateralen nach anthrakotischer Obliteration der der Lunge näher gelegenen Lymphdrüsen ausbildet und allmählich bis in die Wurzeln der Lymphgefässe fortschreitet. Die Staubverschleppung findet sich vom Lungenhilus an stets in zusammenhängenden Ablagerungen bis zu den Lymphgefässverzweigungen in Leber und Milz, da stets dabei die portalen und retrogastrischen Drüsen erkrankt gefunden werden, und diese wiederum niemals Staub enthalten, ohne dass auch die mediastinalen, dicht über dem Zwerchfell gelegenen Drüsen anthrakotisch sind. — Dass ein retrograder Transport von Kohlenstaub vorkommt, ist durch die Arbeit Weintrauds wohl sicher bewiesen und Scheven (19) hat in seiner unter Lubarschs Leitung gemachten Arbeit in manchen Fällen Weintrauds Angabe völlig bestätigen können und darauf hingewiesen, dass in solchen Fällen, wo in der Lunge noch reichlich Pigment vorhanden ist kein oder ein geringes Emphysen besteht und vor allem die Bronchialdrüsen nirgends fester mit den Gefässwandungen verwachsen sind, während die portalen und retrogastrischen Drüsen reichlich Kohlenstaub enthalten, eine andere Annahme, wie die Weintraudsche nicht möglich ist. Es fragt sich nur, welche Ausdehnung der hämatogenen und welche der retro-

graden Lymphverschleppung zukommt. In sofern erscheint es wohl zu weit gegangen, wenn Weintraud nur die Fälle mit Sicherheit als hämatogene Verschleppung ansehen will, in denen im Knochenmark oder den Nierengefässen Pigment gefunden wird. Es giebt nicht wenig Fälle, in denen im Knochenmark der Kohlenstaub fehlt und doch an eine Verschleppung durch retrograden Lymphtransport nicht gut gedacht werden kann; das sind namentlich solche, wie ich sie auch gesehen habe, in denen die Pigmentierung der thorakalen Lymphknoten sehr stark ist und vor allem eine Obliteration der Drüsen, die zu einer Umkehrung des Lymphstromes hätte Veranlassung geben können, nicht vorliegt. — Man wird deswegen wohl berechtigt sein, beiden Arten der Staubverschleppung einen gleich grossen Raum einzuräumen.

ad 3. In der Lehre von der Geschwulstmetastase sind es immer noch drei Punkte, welche das Interesse hauptsächlich in Anspruch genommen haben. a) Aus was für Zellen entwickeln sich die metastatischen Geschwulstknoten? b) Auf welchen Wegen findet die Metastasierung statt? c) Welches ist die Ursache der Metastasenbildung? — ad a). Die alte Auffassung, dass die Zellen der metastatischen Geschwulstknoten aus den Zellen desjenigen Gewebes entstehen, in welches die Geschwulstzellen hineingelangen, so dass es sich, wie Rindfleisch es ausdrückte, um eine gewebliche Infektion handelt, hat der Lehre Platz machen müssen, dass alle metastatischen Knoten sich aus den verschleppten Zellen der Primärgeschwulst entwickeln. Nur Klebs (6) hat auch noch neuerdings die Meinung vertreten, dass sich an der Bildung der metastatischen Knoten auch andere Zellen als die verschleppten Zellen beteiligen: „die in ein Blutgefäss eingeführten Geschwulstzellen schicken nicht nur ihre junge Brut in das benachbarte Gewebe hinein, sondern erregen eine ihnen homologe Entwickelung innerhalb derselben. Hier findet also eine Gewebsmetaplasie statt, wie sie im normalen Gewebe gar nicht vorkommt“. Er beschreibt dann auch geradezu eine Umwandlung von Muskel- und Leberzellen in Krebsepithelien. Die Unhaltbarkeit dieser Auffassung ist namentlich von Hansemann umfassend nachgewiesen worden, welcher die ausserordentlich grosse Übereinstimmung zwischen den Zellen der metastatischen und primären Knoten (vor allem im Stadium der Mitose) hervorhob und besonders zeigte, dass irgend welche Proliferationsvorgänge an den Zellen des sekundär befallenen Gewebes nicht nachzuweisen sind. Zehnder (21) hat dann durch sorgfältige Untersuchung von Lymphdrüsenmetastasen gezeigt, dass sich die Zellen der Lymphknoten, einschliesslich der endothelialen Elemente, die sich nach Rindfleisch besonders reichlich in Krebszellen umwandeln sollten, völlig passiv verhalten, während in den Krebszellen zahlreiche Mitosen auftreten. Ich

selbst habe an geeignetem Material aus den meisten Organen mich immer wieder davon überzeugt, dass „Übergangsbilder" nicht schwer zu konstruieren sind, dass sich aber die Gewebszellen stets passiv verhalten Es würde ja auch das Verständnis ungemein erschweren, wenn wir annehmen müssten, dass sich eine Leberzelle einmal in eine verschleimende Cylinder-, das andere Mal in eine verhornende, glykogenreiche Plattenepithelzelle umwandeln könne. Die Übergangsbilder sind ja auch nur für eine oberflächliche Betrachtung da; geht man auf die feinere Struktur der Zellen ein, so fallen sie eigentlich ganz fort; niemals hat man beobachten können, wie sich die körnige Struktur der Leberzelle in die Faserstruktur eines Plattenepithelium umwandelte. ad b). Die Wege, auf welchen die Metastasierung vor sich geht, sind die der Lymph- und Blutgefässe, und die genauere Beobachtung hat gezeigt, dass die Carcinome meistens auf dem Lymphwege, andere Geschwülste, wie besonders die Sarkome, auf dem Blutwege metastasieren. Doch kommt es bekanntermassen auch vor, dass Carcinome in die Blutbahn einbrechen und der Fall von Bernauer (4) bildet ein ausgezeichnetes Beispiel dafür, dass auch Krebsmetastasen aus embolisch verschleppten Geschwulstzellen hervorgehen, da er den direkten histologischen Nachweis führen konnte, wie sich ein krebsiger Lungenarterienembolus in das Lungengewebe fortsetzte. In neuerer Zeit hat man nun besonders denjenigen Arten der Metastasierung grössere Aufmerksamkeit geschenkt, die ein Abweichen von den gewöhnlichen Verbreitungswegen erkennen lassen: 1. Metastasierung durch Kapillarembolie, 2. durch paradoxe Embolie, 3. durch venöse, retrograde Embolie, 4. durch retrograden Lymphtransport. Die Metastasenbildung durch Kapillarembolie war noch von v. Recklinghausen (10) als nicht völlig bewiesen angesehen worden, indem er darauf hinwies, dass da, wo innerhalb oder zunächst vor Sekundärgeschwülsten Kapillarverstopfung durch Geschwulstmaterial gefunden wird, es sich auch um eine retrograde Verschleppung von dem Sekundärknoten aus handeln kann, so dass die Verstopfung nicht das primäre, sondern das sekundäre Ereignis sein würde; und Zahn (19) hatte betont, dass „nur da, wo bei Sitz der Primärgeschwulst auf Seite des Venensystems neben Abwesenheit eines Foramen ovale und von Lungenmetastasen sekundäre Geschwulstknoten in der Peripherie vorgefunden werden, von denen anzunehmen ist, dass sie nicht auf dem Wege des retrograden Transports zu stande gekommen sind" an eine Entstehung durch Kapillarembolie gedacht werden könne. — Später hat dann aber Zahn (17) selbst drei Fälle mitgeteilt, bei denen allerdings die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um Metastasierung durch Kapillarembolie gehandelt hat, sehr gross ist. Es handelte sich um ein Carcinom der Mamma und der Submaxillardrüse und ein Endotheliom des Hinterhauptes, bei denen

es zu reichlichen Knochenmetastasen gekommen war, ohne dass Lungenmetastasen bestanden oder paradoxe Embolie möglich war. Und man wird in der That durch diese Fälle den Beweis erbracht sehen müssen, dass es eine Geschwulstmetastase durch Kapillarembolie giebt, um so mehr, als in den betr. Fällen die Geschwulstzellen so klein waren, dass sie die Lungenkapillaren passiert haben konnten. Ob allerdings, wie Zahn meint, viele Geschwulstmetastasen auf diese Weise entstehen, ist mir etwas zweifelhaft. Ich selbst habe eigentlich nur einmal mit Sicherheit einen derartigen Fall zur Beobachtung bekommen:

Es handelte sich um eine Frau bei der vor drei Jahren ein Carcinom der linken Mamma mit Achseldrüsen entfernt war. Heilung, kein Recidiv. Patientin kommt ins Krankenhaus wegen Spontanfraktur des rechten Femur. Klin. Diagnose: Knochenmetastase. Bei der Sektion finden sich zahlreiche kleine Metastasen auf der Pleura pulmonalis, diaphragmatica und costalis; Lungen vollkommen frei; einige grössere Geschwulstknoten im linken Leberlappen. Zahlreiche teils knotige, teils diffuse Metastasem im rechten Femur dem Becken und den Lendenwirbeln; Rippenknochen frei. Foramen ovale geschlossen.

Es handelte sich, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, um ein besonders kleinzelliges Carcinom; und wird dadurch verständlich, dass die Geschwulstzellen die Lungenkapillaren passieren konnten. Da ferner parodoxe Embolie und retrograder Transport ausgeschlossen werden musste, liegt hier in der That ein gutes Beispiel von Metastasenbildung, durch Kapillarembolie vor. 2. Auch die Bedeutung der paradoxen Embolie für die Geschwulstmetastasierung ist besonders von Zahn begründet worden. Er hat im ganzen 4 Fälle beschrieben, (19, 20), in denen die Metastasen bei offenem Foramen ovale als durch paradoxe Embolie hervorgebracht angesehen werden mussten. Andere Fälle sind von Bonome (4) und von Scheven (13) mitgeteilt worden, von denen der letztere auch dann die Annahme einer paradoxen Embolie für berechtigt hält, wenn trotz bestehender Lungenmetastasen die Lungenkapillaren und -Venen frei von Geschwulstthromben gefunden werden. Zenker (22) hatte gerade deswegen, weil in einem von ihm beobachteten Fall, der Einbruch von Geschwülsten in Lungenvenen nachweisbar war, trotz Offenbleibens des Foramen ovale eine direkte Metastasierung angenommen. — 3. Es ist wesentlich v. Recklinghausens (11) Verdienst, die Lehre von der retrograden, venösen und lymphatischen Embolie begründet und ihre Bedeutung für die Geschwulstmetastasierung hervorgehoben zu haben. Er hat eine Reihe von beweisenden Fällen angeführt und ist näher darauf eingegangen, die Bedingungen festzustellen, unter denen es zu einer rückläufigen Verschleppung von Geschwulstkeimen kommt. Es hat sich dabei herausgestellt, dass für die Geschwulstmetastasierung die Umkehr des Lymphstroms nach Verschluss einer Hauptbahn eine grössere Rolle spielt, wie die retrograde venöse Embolie, welche übrigens häufiger bei offner Bahn zu stande kommt als bei ge-

schlossener. Thatsächlich kann die Umkehr des venösen Blutstroms auch nur eintreten bei solchen Venen, die keine Klappen besitzen und in denen ein äusserst geringer Blutdruck herrscht; alle Momente, die geeignet sind, den Blutdruck noch weiter herabzusetzen, können demnach die retrograde Embolie begünstigen und das ist besonders der Fall, wenn der innerhalb des Thoraxraumes auf den grossen Venen lastende Druck grösser wird, als der ausserhalb des Brustkorbes herrschende. Die nicht wenigen Beispiele von retrograder Geschwulstzellenverschleppung, wie sie noch von Recklinghausen, von Bonome (5), Arnold (3), Pommer (9), Scheven (13) und Vogel (14) angeführt worden sind, haben die grundlegenden Anschauungen v. Recklinghausens bestätigt, ebenso wie die experimentellen Untersuchungen Arnolds und Schevens. Vogel (14) hat sogar den interessanten Versuch gemacht, Fälle von retrograder lymphatischer Metastase zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Verbreitung des Lymphgefässsystems zu benutzen.

ad c). Die Frage nach den Ursachen der Geschwulstmetastase ist eine der wichtigsten der Onkologie, ja sie fällt fast zusammen mit derjenigen nach den Ursachen der Malignität gewisser Geschwülste. Am auffallendsten ist ja die Metastasenbildung bei den Carcinomen und Sarkomen, bei denen in der That ausserordentlich häufig Metastasierung beobachtet wird Müller (8) fand z. B. bei 521 Carcinomen in 47,2 % und bei 102 Sarkomen in 63,7 % der Fälle Metastasenbildung. Die am meisten verbreitete Meinung über die Ursachen der Metastasenbildung knüpft deswegen auch hauptsächlich an die Erfahrungen beim Carcinom und Sarkom an und besteht darin, dass die besondere Qualität der Geschwulstzellen die Ursache sein soll oder wie Hansemann es formuliert hat, dass die Anaplasie der Zellen und die daraus folgende gesteigerte Proliferations-Fähigkeit und Selbständigkeit zur Metastasenbildung führe. Nun haben sich aber die Fälle gemehrt, in denen auch histologisch gutartige Neubildungen metastasierten. Den älteren Fällen von Metastasierung einfacher Gallertkröpfe (Cohnheim, E. Neumann etc.) und von Enchondromen, haben sich in neuerer Zeit 2 Fälle von Metastasierung von Uterusmyomen angeschlossen, von denen der von Klebs (6) vielleicht nicht ganz einwandfrei ist, während der von Krische (6a) und Orth, mit seinen ausgedehnten Metastasen im Knochen etc. wohl jeder Kritik standhalten kann. Klebs hat denn auch die Meinung vertreten, dass die Metastasierungsfähigkeit nicht nur an bestimmte Geschwulsttypen gebunden ist, sondern dass sie eine besondere Entwickelungsphase im Verlauf der Geschwulstbildung darstellt, welche a priori keiner Geschwulstart abzusprechen ist. Die Frage, ob auch normale Gewebszellen metastasieren können, wird von Klebs im Anschluss an die bekannten Versuche von Zahn und Leopold verneint und hervorgehoben, dass man

es bei der Metastasenbildung mit sehr komplizierten Vorgängen zu thun hat. — Auf der anderen Seite ist von Cohnheim und Maas die Frage aufgeworfen worden, ob die Ursache der Metastasiernng nicht in einer Veränderung der physiologischen Widerstände des Organismus zu sehen ist; eine Entscheidung hierüber ist noch nicht erfolgt; die Frage wird noch eingehender bei der Lehre von den Geschwülsten besprochen werden. — Ebensowenig aufgeklärt ist man darüber, warum die Metastasenbildung in bestimmten Organen nur ausnahmsweise vorkommt. Virchow, hatte geradezu den Satz aufgestellt, dass fast alle diejenigen Organe, welche eine grosse Neigung zu protopathischer Geschwulstbildung zeigen, eine sehr geringe Neigung zu metastatischer darbieten und umgekehrt.“ Zahn (18) hat neuerdings einige Fälle von Geschwulstmetastasen in Magen, Ovarium und Tonsillen mitgeteilt, aber ebenfalls keine Aufklärung über die inneren Gründe des auffallenden Verhaltens gefunden, vielmehr selbst zugegeben, dass auch jetzt noch der Virchowsche Satz gilt. — Als ein gewisses Kuriosum sei des Falles von Schaper (12) gedacht, wo die Metastase eines primären Lungenkrebses in ein Uterusmyom stattfand. Einen ähnlichen Fall habe ich neuerdings beobachtet, wo ein papilläres Cystocarcinom des rechten Ovarium mehrere kleine Metastasen in einem grossen Fibromyom des linken Eierstocks hervorgebracht hatte.

III.

ALLGEMEINE

PATHOLOGIE DER ERNÄHRUNG.

A. Regressive Ernährungsstörungen.

1.

Nekrose und Nekrobiose.

Von

H. Schmaus, München und **E. Albrecht,** München.

Litteratur.

1. Beck, C., Über die Veränderungen der Nervenzellen bei experimentellem Tetanus etc. Ung. Arch. f. Med. II, 1894, S. 345.
2. Burmeister, Th., Beiträge zur Histogenese der akuten Nierenentzündungen. Virch. Arch. Bd. 137. 1894. S. 405.
3. Cavazzani, Delle alterazione istologiche del simpatico nelle malattie infettive e nelle intossicazioni. Rif. med. 10. Jahrg. 1894. S. 158.
4. Eschle, Beiträge zum Studium der Wirkung elektrischer Ströme auf die tierischen Gewebe. Virch. Arch. Bd. 138. 1894. S. 371.
5. Galeotti, G., Beitrag zum Studium des Chromatins in den Epithelzellen der Carcinome. Zieglers Beiträge. Bd. 14. 1893. S. 249.
6. Galeotti, G., Über experimentelle Erzeugung von Unregelmässigkeiten des karyokinetischen Prozesses. Zieglers Beitr. Bd. 14. 1893. S. 288.
7. Häcker, V., Über generative und embryonale Mitosen, sowie über pathologische Kernteilungsbilder. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 43. 1894. S. 759.
8. Hodge, C. F., Changes in ganglion cells from birth to senile death. Observations on men and honey-bees. Journ. of Physiol. 17. 1894. S. 129.
9. Hofmann, F., Zuckungs- und Gewebsbeschaffenheit des entnervten Kaltblütermuskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33. 1894. S. 116.
10. Israel, O., Über den Tod der Gewebe. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 31. 1894. S. 257.

11. Kazowsky, A. D., Über die Veränderungen in den Herzganglien bei akuten Mineralsäurevergiftungen. Ziegler-Kahldens Centralbl. f. Path. u. path. Anat. Bd. 5. 1894. S. 1020.
12. Keresztszeghy, J. u. Hannss, Über Degenerations- und Regenerationsvorgänge am Rückenmarke des Hundes nach vollständiger Durchschneidung. Zieglers Beiträge. Bd. 12. 1893. S. 33.
13. Pándi, K., Über die Veränderungen des Centralnervensystems nach chronischer Vergiftung mit Brom, Kokain, Nikotin und Antipyrin. Ung. Arch. f. Med. Bd. 2. 1894. S. 257.
14. Pick, E., Versuche über funktionelle Ausschaltung der Leber bei Säugetieren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 32. 1893. S. 382.
15. Pilliet, J., Étude histologique sur les altérations séniles de la rate, du corps thyroide et de la capsule surrénale. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. 1893. 4. Ref. im Centralbl. f. Path. u. path. An. Bd. 5. 1894. S. 670.
16. Popoff, N. M., Pathol.-anat. Veränderungen des Centralnervensystems bei der asiatischen Cholera. Virch. Arch. Bd. 136. 1894. S. 42.
17. Rothmann, Über Entzündung und Atrophie des subkut. Fettgewebes. Virch. Arch. Bd. 136. 1894. S. 159.
18. Sauerhering, H., Über multiple Nekrosen in der Leber bei Stauungsikterus. Virch. Arch. Bd. 137. 1894. S. 155.
19. Schaffer, K., Über Veränderungen der Nervenzellen bei experimentellen chron. Blei-, Arsen- und Antimon-Vergiftungen. Ungar. Arch. f. Med. Bd. 2. 1893. S. 43.
20. Schilling, Cl., Das Verhalten der Altmannschen Granula bei der trüben Schwellung. Virch. Arch. Bd. 135. 1894. S. 470.
21. Schmaus, H. u. Albrecht, E., Über Karyorrhexis. Virch. Arch. Bd. 138. Suppl. 1895. S. 1.
22. Solger, B., Über Rückbildungserscheinungen im Gewebe des hyalinen Knorpels. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 42. 1893. S. 648.
23. Statkewitsch, Über Veränderungen des Muskel- und Drüsengewebes, sowie der Herzganglien beim Hungern. Arch f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33. 1894. S. 415.
24. Stilling, Versuche über die Atrophie des verlagerten Hodens. Zieglers Beitr. Bd. 15. 1894. S. 337.
25. Ströbe, H., Experim. Untersuchungen über die degenerativen und reparatorischen Vorgänge bei der Heilung von Verletzungen des Rückenmarks etc. Zieglers Beitr. Bd. 15. 1894. S. 383.
26. Thoinot, L. et Masselin, E. T., Contrib. à l'étude des localisations médullaires dans les maladies infectieuses. Rev. de méd. 1894. p. 449.
27. Uschinsky, N., Über die Wirkung der Kälte auf verschiedene Gewebe. Zieglers Beitr. Bd. 12. 1893. S. 115.
28. Vas, F., Zur Kenntnis der chron. Nikotin- und Alkohol-Vergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33. 1894. S. 141.
29. Volkmann, R., Über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Säugetier. Zieglers Beitr. Bd. 12. 1893, 233.
30. Yamagiva, Zellstudie an sich regenerierendem Sehnengewebe. Virch. Arch. Bd. 135. 1894. S. 308.

In seiner speziellen Pathologie und Therapie und in der Cellularpathologie führte Virchow neben dem Begriff der Nekrose als einer Mortifikation der Teile mit mehr oder weniger vollständiger Erhaltung der äussern Form denjenigen der Nekrobiose ein, bei welcher der befallene Teil verschwindet, „so dass wir ihn in seiner Form nicht mehr zu erkennen

vermögen. Wir haben am Ende des Prozesses kein nekrotisches Stück, keine Art von gewöhnlichem Brande, sondern eine Masse, in welcher von den früheren Geweben absolut gar nichts mehr wahrnehmbar ist. Die nekrobiotischen Prozesse, welche von der Nekrose völlig getrennt werden müssen, haben im allgemeinen als Endresulat eine Erweichung im Gefolge. Dieselbe beginnt mit Brüchigwerden der Teile; diese verlieren ihre Kohäsion, zerfliessen endlich wirklich, und mehr oder weniger bewegliche, breiige oder flüssige Produkte treten an ihre Stelle."

Die Virchowsche Definition der Nekrobiose ist, wie man sieht, eine makroskopische; ihr Hauptrepräsentant ist die fettige Degeneration, die Virchow deshalb bei seiner Einteilung der „passiven Prozesse" von den „einfach degenerativen Formen" der Amyloidmetamorphose und Verkalkung abtrennt.

Mit der Uebertragung auf das mikroskopische Gebiet hat sich in dieser Begriffsbestimmung insofern eine Verschiebung vollzogen, als man zur Zeit nach dem Vorgang von Klebs ziemlich allgemein als Nekrobiose (oder indirekte Nekrose; sekundäre Nekrose infolge degenerativer Zustände) jene langsameren Absterbevorgänge zusammenfasst, während deren sich noch gewisse, z. T. als Lebensvorgänge aufzufassende Veränderungen einstellen.

Auch Israel (10), welcher die Virchowsche Einteilung festhält, überpflanzt die Virchowsche Definition der Nekrobiose auf mikroskopischen Grund, und verändert sie zugleich, wenn er sagt: „Auch heute noch müssen wir die nekrobiotischen Formen, welche durch eine Reihe von pathologischen Lebensvorgängen zum Tode der Zelle führen, von denjenigen trennen, in denen ein verhältnismässig plötzlicher Tod der Zelle eintritt, wobei die Erscheinung der Zellen durch das Sterben nicht geändert wird, wo jedoch an der Zellenleiche eine Reihe von Veränderungen eintreten, die es notwendig machen, unterschiedliche Formen der Nekrose anzuerkennen."

In diese Definition ist einerseits das Hereinspielen vitaler Prozesse aufgenommen; andererseits der Schwund der toten Teile als ein Unterscheidungsmerkmal für gewisse postmortale Veränderungen zur Verfügung gestellt, vom Begriff der Nekrobiose getrennt worden.

Ausser in den durch starke Säuren und Alkalien erzeugten Veränderungen bietet nach Israel der soeben eingetretene Tod der Zelle noch keine charakteristischen Kennzeichen; diese zeigen sich erst nach Einwirkung besonderer Faktoren: äusserer (Verwesung, Fäulnis) oder in der lebenden Umgebung erzeugter Einflüsse, sowie Kombinationen beider — einfache Nekrose (Verkäsung, Verkalkung, Erweichung), trockener und feuchter Brand.

Dagegen hat Klebs [1]) eine Einteilung der direkten Nekrose gegeben in welcher er, allerdings ohne scharfe Scheidung der postmortalen Veränderungen, primäre Unterschiede in der Art des Absterbens aufstellt. Greift die abtötende Noxe gleichmässig die Zelle in allen ihren Teilen an, so resultirt ein der künstlichen Abtötung entsprechendes Bild, mit relativ erhaltener Struktur (Mineralsäuren, Salze der Schwermetalle, manche „Protoplasmagifte"); bildet der Kern den ersten Angriffspunkt, so ergiebt sich entweder eine Kernauflösung (Karyolyse, Kernschwund) oder ein Zerfall der Kerne in Chromatinbröckel — Karyorrhexis oder Kernzerfall. Während in diesen Fällen die Zellleibsveränderungen ganz gering sein können und in ihrer Art wechseln („Koagulation", feine körnige Trübung etc.), giebt es endlich Formen des Zelltodes, in welchen das Protoplasma zunächst angegriffen erscheint. Diese „Plasma-Rhexis" oder primäre vakuoläre Entartung des Zellleibs charakterisiert sich durch eine Zersprengung der Masse des Protoplasmas, wobei die Kerne von an Hohlräume angrenzenden Epithelien austreten können. Zur Erklärung nimmt Klebs das Auftreten von mechanisch zerstörend wirkenden Exsudatmassen in dem geschädigten Zellleib an.

Während die Erscheinungen des Kernschwunds und Kernzerfalls besonders bei gewissen Mykosen gefunden wurden, führt Klebs als Belege für die letztgenannte Erscheinungsgruppe die von Langhans und seinen Schülern nach Einwirkung von Säuren und irritierenden Substanzen am Nierenepithel beobachteten Veränderungen an. Es muss nun allerdings bemerkt werden, dass z. B. in der Beschreibung von Mürset die Kernveränderungen eine recht bedeutende Rolle spielen, sowie dass in den beiden anderen Gruppen, die Klebs aufstellt, teils Zellleibsveränderungen beobachtet wurden, teils deren „Fehlen" mit einem ziemlichen Grade von Wahrscheinlichkeit auf die Einseitigkeit und Mangelhaftigkeit der Methoden bezogen werden darf; immerhin aber liegt in der Einteilung von Klebs der Versuch einer morphologischen Unterscheidung der verschiedenen Arten des Zelltodes vor. Es sind seither die Angaben über diese Kategorie ziemlich spärlich geflossen, immerhin kann man auf Grund des vorliegenden Materials wohl behaupten, dass nicht bloss die postmortalen Veränderungen, sondern auch ihre genuinen Verschiedenheiten zu einer Klassifizierung der Nekrosen wohl berechtigen.

Als direkte Folge mechanischer Einwirkungen (Kontusion, Kompression) sah Condorelli [2]) Kernruptur, von einfacher Wandzerreissung an einer Stelle bis zur völligen Fragmentierung und Zerstreuung der Kern-

---

1) Die allgemeine Pathologie. II. 1889. S. 10.

2) Istiopatologia del nucleo nelle contusioni. Catania 1891.

bestandteile im Zellleib, sowie auch Zertrümmerung des letzteren. Naheliegenderweise ist der Formenkreis der mechanisch entstandenen Zellnekrose ziemlich eng begrenzt; besonderes Interesse würden vielleicht die bei Commotio anzunehmenden direkten Ganglienzellennekrosen bieten, die meines Wissens bisher weder in ihren ersten Stadien noch mit den neueren Methoden studiert worden sind. Von künstlich erzeugten „Kernrupturen" wird weiter unten die Rede sein.

Für die einfache Quellung[1]) und Schrumpfung der Zellleiber und Kerne dürfte im einzelnen Falle eine schärfere Trennung von nekrotischen und postmortalen Veränderungen nicht gut durchführbar sein. Beschreibungen liegen vor von Eberth, Yamagiwa u. a.

Chemische Reagentien erzeugen Nekrose, teils unter Gerinnung, teils unter Lösung, sobald sie in einer gewissen, nach der Art der Zellen wie nach der Qualität des Gifts variierenden Konzentration einwirken[2]). Je nach der Beständigkeit und Löslichkeit der entstehenden Verbindungen wird sich das morphologische Ergebnis einer derartigen Abtötung mehr oder weniger demjenigen nähern, welches unsere „Fixationsmittel" erreichen. Für manche „Protoplasmagifte" wird die Annahme eine gewisse Berechtigung haben, dass bei ihnen eine spezifisch vernichtende Wirkung auf gewisse Zellbestandteile statthabe, die durch ihre Ausschaltung dem Leben der Gesamtzelle ein Ende machen. Vielleicht dass man späterhin in diesem Sinne noch von Kern- und Zellleibsgiften in einer der Klebsschen Auffassung entsprechenden Weise wird reden können. Für eine derartige Spezialisierung der Giftwirkungen — auch hierzu finden sich die ersten Ansätze bei Klebs (l. c. S. 117) — ist natürlich vorläufig noch keine Unterlage vorhanden.

Die als „Frostgangrän" beschriebenen Veränderungen dürften in der Hauptsache nicht mit der Ertötung des Gewebes zusammenfallen, vielmehr durch die nachherige Erwärmung, Cirkulationserneuerung etc. erzeugt sein. Volkmann (29) beschreibt in den direkt abgetöteten Partieen scholligen Zerfall der Muskeln, starke ödematöse Durchtränkung, Verlust der Kernfärbbarkeit (s. u.). Uschinsky (27) hat in der Epidermis bei Ätherdurchfrierung Vakuolenbildungen innerhalb der Zellen beobachtet, wobei die Kerne noch längere Zeit erhalten bleiben; in den Muskeln war im allgemeinen die Quer- und Längstreifung gut erhalten, doch fanden sich hie

[1]) Siehe auch unten S. 146 u. 154.

[2]) Im Speziellen wird sich diese Einwirkung auch innerhalb der Zelle ziemlich verschiedenartig gestalten; so kann der gleiche chemische Körper mit Kernbestandteilen lösliche Verbindungen eingehen, während er im Zellleib Gerinnung erzeugt, eine Überlegung, die z. B. für die Verbindung von Koagulationsnekrose und Kernschwund in Betracht kommen dürfte.

und da homogene Schollen oder hyalin entartete Muskeln, an manchen Stellen eine eigentümliche, sehr ausgesprochene Längsstreifung. Die Nerven bewährten auch der Kälte gegenüber ihre grosse Widerstandsfähigkeit. Bei plötzlicher Einwirkung trockener Hitze erfolgt der Tod wohl durch die Gerinnung einzelner bezw. aller (je nach dem Hitzegrade) Eiweisskörper der Zelle; während bei langsamem Ansteigen der Erwärmung ebenso wie bei langdauernder Überwärmung (Litten u. a.) nekrobiotische Prozesse (trübe Schwellung, Verfettung etc.) sich noch einzustellen vermögen.

Über die Nekrose durch photische und elektrische Einwirkung liegen nur ganz spärliche Notizen vor. Als wertvolle Vorarbeit seien hier die Untersuchungen Eschles (4) erwähnt. Derselbe fand bei Einsenkung der Nadeln ins lebende, bezw. frisch entnommene Gewebe Kolliquation an der Kathode, an der Anode Schrumpfung, dort basische, hier saure Reaktion; Gasentwickelung, im Muskel Bildung von Krystallen (Eschle lässt unentschieden, ob aus Fettkörpern, Blutfarbstoff oder Verbindungen der Fixierungsmittel mit Extraktstoffen der Muskelfaser entstanden); histologisch zeigte sich im toten Gewebe geringe Färbbarkeit mit Safranin (besonders an der Anode); statt der charakteristischen Kernfärbung nach längerem Verweilen nur diffuse graurote bis bräunliche Tinktion; Imbibition mit Blutfarbstoff; die Muskelfasern im Bereich der Anode oft vollständig homogen gefärbt, Längs- und Querstreifung, sowie Kerne nicht erkennbar, auch an der Kathode waren keine Kerne nachzuweisen, dagegen in den distal zur Einstichstelle gelegenen Partieen meist eine deutlich erhaltene Längs-, zuweilen auch Querstreifung. Eine konstante mikroskopische Differenz zwischen den Befunden an Anode und Kathode war nicht zu erkennen, abgesehen von der an der Anode noch ausgesprochenen Schlechtfärbbarkeit der Kerne.

Über die auf die Umgebung der Elektroden beschränkte Nekrose im lebenden Gewebe bringt Eschle keine näheren Angaben.

Die wenigen vorstehenden Angaben mögen genügen als ein vorläufiger Beleg für die durch fernere Untersuchungen auszuführende Annahme, dass auch die direkte Nekrose keine einheitliche Form darstelle, sondern entsprechend ihren verschiedenen Ursachen variiere.

Für die Untersuchung der weniger prägnanten Beispiele, wie die Nekrosen im Organismus sich gemeinhin darstellen, wird neben dem Umstande, dass dort gewöhnlich degenerative, nekrobiotische, nekrotische und postmortal veränderte Bilder in bunter Mischung sich finden, die schon angedeutete, auch von Israel hervorgehobene Wahrscheinlichkeit erschwerend in Frage kommen, dass die einzelnen Bestandteile der Zelle nicht unter allen Umständen zugleich zu Grunde gehen dürften, dass vielmehr eine „partielle Zellnekrose“, wie Weigert sie für die Entstehung der

Tuberkelriesenzellen heranzog, vielleicht in einem recht grossen Umfang vorkommt.

Wie weit die Einzelbearbeitung diesen vorderhand leider noch recht spekulativen Voraussetzungen nachzukommen im stande sein wird, wird von der Leistungsfähigkeit der Mikrotechnik und der Wahl glücklicher Objekte abhängen. Für die folgende Aufführung der einzelnen Formen des Zelluntergangs halten wir uns an die geläufigeren morphologischen Gesichtspunkte, indem wir nur bei ihrer Würdigung und Einreihung auf die angeregten theoretischen Fragen kurz zurückkommen.

Als „Kernschwund" beschrieb Weigert, nachdem schon lange vorher Virchow diese Erscheinung erwähnt hatte, ein Unfärbbar- und Unsichtbarwerden der Kerne, welches Weigert und seine Schüler auf die Durchströmung des abgestorbenen Gewebes mit Plasma zurückführen. Klebs glaubt wenigstens für die mykotischen mit Kernschwund einhergehenden Nekrosen aus den engen Lagebeziehungen der kernlosen Zellen zu den eingedrungenen Mikroorganismen eine direkt die Kerne auflösende und angreifende chemische Wirkung derselben annehmen zu dürfen. Kraus betrachtete auf Grund seiner an aseptisch aufbewahrten Organstücken angestellten Versuche die Entfärbung als eine von der Durchströmung unabhängige, von chemischen Umwandlungen des Chromatins in einen für Farbstoffe indifferenten Körper bedingte und dem Absterben überhaupt folgende Erscheinung.

Arnheim[1]) (und ihm schliesst sich Israel an) betont ebenfalls die Bedeutung chemischer Vorgänge für das Zustandekommen der Entfärbung und gelangt durch seine an Schnitten ausgeführten Untersuchungen zu dem Schlusse, die abgestorbenen Zellen hielten das Chromatin so wenig fest, dass es ihnen schon durch Agentien entzogen wird, welche, obwohl sie denselben beständig durchströmen, den lebenden Kern nicht zu affizieren vermögen. In den unterbundenen Nieren (21) zeigt sich eine augenfällige Beziehung des Kernschwundes, nach Ausdehnung und Schnelligkeit des Eintretens zur Intensität der Durchströmung — am stärksten und frühesten deshalb bei wiedergelöster Ligatur der Arterie; viel langsamer erfolgt der Kernschwund in denjenigen Abschnitten, welche, aus der eigentlichen Cirkulation ausgeschaltet, nurmehr einer Durchtränkung und minimalen Durchströmung mit Plasma unterliegen. Ob das Chromatin des Kerns auch ohne Durchströmung mit Plasma in einen unfärbbaren Körper übergehen kann (Kraus), erscheint aber vorläufig noch

---

1) Ähnliche Vorstellungen liegen wohl auch der von Pfitzner aufgestellten Bezeichnung „chemische Dekonstitution" (allmählicher Verlust der Färbbarkeit des untergehenden Keims) zu Grunde.

immerhin nicht ausgeschlossen. — Da in den gefärbten Partieen der unterbundenen Nieren sich die geformten Träger der Färbbarkeit noch längere Zeit ungefärbt nachweisen lassen, so erscheint es wahrscheinlich, dass das Chromatin vor seiner ev. Lösung in den Körpersäften eine chemische Umwandlung (Kraus, Arnheim) durchzumachen hat.

Aus dem gleichen Grunde erscheint es notwendig den „Chromatinschwund" (Unfärbbarkeit des Kerns mit den „Kernfarbstoffen" s. str.) zu unterscheiden vom „Kernschwund", welch letzterer nach unseren Beobachtungen in der Hauptsache ein Aufgehen der achromatischen Bestandteile des Kerns in die Zellleibsstruktur und dadurch bedingte Aufhebung der morphologischen Unterschiede zwischen beiden darstellt.

Weiter haben die angeführten Untersuchungen ergeben, dass der Kernschwund keineswegs immer einer einfachen Entfärbung des Kerns entspricht, sondern in der Mehrzahl der Fälle den Abschluss einer Reihe von Veränderungen im Chromatinbestand des Kerns bildet, die als „Karyorrhexis zu bezeichnen sind (s. u.). Die Entfärbung kann in allen Stadien der Kernumwandlungen einsetzen, stellt also diesen gegenüber etwas Fremdes, Accessorisches dar; wobei, wie erwähnt, immerhin die Entfärbung auch den typischen, nicht durch äussere Momente der Durchströmung etc. bedingten Abschluss gewisser Kernverwandlungen zu bilden vermag. Dass der „Kernschwund" nicht ein für einen bestimmten Prozess, etwa die Koagulationsnekrose, charakteristisches, etwa mikropathognomonisches Merkmal bedeutet, haben Goldmann und Weigert gegenüber Missverständnissen selbst hervorgehoben.

Als eine Art Pendant der Karyolyse gedenkt Klebs (l. c. 43) der „Plasmolyse", als einer besonders für die toxischen Hämoglobinurieen zutreffenden, meist mit der Bildung von hyalinen Cylindern einhergehenden Lösung der Zellleiber. Eine weitere Verfolgung hat diese Zusammenstellung meines Wissens nicht gefunden.

Eine recht grosse Mannigfaltigkeit der Formen bietet die von Klebs sog. „Karyorrhexis". Hauptsächlich handelt es sich um Anhäufung, Umlagerungen des Chromatins, das sich bald im Kerninnern (Gerüsthyperchromatose) bald an der Kernwand (Kernwandhyperchromatose) vorwiegend ansammelt, oder auch den ganzen Kern mehr gleichmässig anfüllt, aber auch die Kernwand überschreitet und in Form grober, spärlicher, oder zahlreicherer feinerer Sprossen in den Zellleib gerät; schliesslich können sich die Sprossen völlig ablösen und im Cytoplasma sich entfärben. Der Kern kann dabei in den ersten Anfängen normal gross, selbst vergrössert erscheinen; und besonders manche Formen der Kernwandhyperchromatose erinnern ausser durch diese Volumszunahme auch durch die Grösse, Gleichmässigkeit in Gestalt und Anordnung

der an der Kernwand anliegenden chromatischen Körner recht lebhaft an gewisse Vorgänge bei der mitotischen Knäuelbildung. Im allgemeinen macht sich am Kerne eine zunehmende Verkleinerung bemerkbar, die oft von einer diffusen chromatischen Färbbarkeit des Kernsafts begleitet ist (auf diese letztere Veränderung sind wahrscheinlich viele der der Angaben über verwaschene, gleichmässige Färbung nekrotischer Kerne zu beziehen). Seinen Ausgang nimmt der Prozess entweder in Kernschwund oder in die weiter unten anzuführende Verdichtung. Im ersteren Falle verschwindet die Färbbarkeit der Kernwand, welche weiterhin in ihrer Kontinuität unterbrochen wird (Vakuolenbildung) und verschwindet — Kernwanddegeneration —; den Abschluss bildet ein körniger, körnigfädiger oder vakuoliger Zerfall des Kerns, der so im gleichartig veränderten Zellleib untertaucht (s. ob.)

Über die Bedeutung dieser Umwandlungen bestehen verschiedene Anschauungen. Stolnikow, der in der Phosphorleber derartige Bilder sah, fasste dieselben, speziell den Austritt von Kernbestandteilen (Karyosomen, Plasmosomen), als den Beginn progressiver, zu neuer Kernbildung führender Prozesse auf; doch lassen gerade seine Abbildungen (ebenso wie eine Anzahl anderer von Steinhaus, Ogata u. a. gegebener) beträchtliche Zweifel betreffs ihrer Entstehungsweise übrig (wahrscheinlich sind die meisten dieser Nukleolen- etc. Austritte, Artefakte), und die Begründung wird mehr in Gedankengängen der Gauleschen Schule als in objektiven Beweisstücken gegeben. Kraus, der ähnliche Formen (mit Ausnahme der Sprossen) in sicher abgetötetem Gewebe erhielt, betrachtet sie als kadaveröse Erscheinungen. Wir (21) erhielten von aseptisch aufbewahrten, verschieden behandelten Nierenstücken gleichfalls Veränderungen, die bis zu einem gewissen Grade, doch in bedeutend geringerer Ausbildung, den in den unterbundenen Partieen auftretenden Bildern der Karyorrhexis entsprechen. Die morphologischen Beziehungen gewisser Formen zur Mitose (s. oben) anderer zur indirekten Fragmentierung), die Ähnlichkeit gerade der Frühformen mit den im normalen Körper vielfach vorkommenden Kerndegenerationen („Chromatolyse" Flemmings etc.), in der unterbundenen Niere auch ihre Lokalisierung, scheinen wieder der Ansicht Raum zu geben, dass es sich für viele der Formen um noch vitale, zum Teil agonale Vorgänge handle. Die gerade mit den Anfangsformen verbundene fettige Degeneration lässt sich für unser Objekt nicht als Beleg für diese Meinung betrachten, da die Verfettung möglicherweise vorausgegangen sein könnte; obwohl es wahrscheinlich zu machen war, dass manche der Chromatinsprossen sich fettig umwandeln; beweisender scheinen die Angaben von Statkewitsch (22) zu sein, der beim Hungern schon vor dem Eintreten der Verfettung und gleichzeitig mit trüber Schwellung Kernumwand-

lungen beschreibt, die ganz in den Rahmen der Karyorrhexis (speciell der Kernwanddegeneration) zu gehören scheinen (s. unten). Wahrscheinlich haben auch Lukjanow und Benario in ihrer Beschreibung der bei der trüben Schwellung vorkommenden Kernveränderungen analoge Bilder vor Augen gehabt (s. unten).

Nach dem Gesagten umfasst der Name Karyorrhexis ein ziemlich weites Gebiet von Kernveränderungen, die zum Teil wahrscheinlich noch während des Lebens einsetzend, auch nach dessen Erlöschen noch weitergehen oder auch erst einsetzen können. Im letzteren Falle erfahren sie unter den Bedingungen des lebenden Körpers oder diesen möglichst nahe kommenden ihre beste Ausbildung. Eine Trennung der einzelnen Stadien oder Formengruppen nach den Terminis Nekrobiose, Nekrose, postmortale Veränderungen ist für die Karyorrhexis derzeit unmöglich; vielmehr scheint gerade diese Form des Kernunterganges einen nicht unwichtigen Beweis für die angedeutete Annahme zu bieten, dass die Lebenserscheinungen innerhalb des Körpers durch ganz allmähliche Übergänge mit den postmortalen verbunden sind, möglicherweise innerhalb einer und derselben Zelle vitale und „kadaveröse" Vorgänge in einander greifen können[1].

Eine häufige Ausgangsform der vorbeschriebenen Formen von Karyorrhexis bildet ein Vorgang, welcher wie der Kernschwund in verschiedenen Perioden einsetzen kann und, wie dieser zur Durchströmung, so zur Ablösung der Zellen (Niere) in auffälliger Beziehung steht. Das Wesentliche desselben liegt in einer zunehmenden Verdichtung, Versinterung (Pyknose) von Kern und Zellleib. Der erstere wird stark verkleinert, dicht gekörnt oder leuchtend diffus gefärbt, mit besonderer Affinität zu Safranin (Safranin-Gentianafärbung); ferner können in diesen Kernen Vakuolen auftreten, die Kontouren zackig unregelmässig werden, die Kerne in toto in einzelne Bruchstücke zerfallen (Kernzerklüftung); mannigfaltige Besonderheiten bieten sie ferner je nach den verschiedenen Stadien, in welchen sie aus den ursprünglichen Untergangsformen sich bildeten. Der Zellleib erscheint dicht, dunkler, oft diffus von Kernfarbstoffen tingiert, manchmal dicht gekörnt, oft durch einen hellen Hof vom Kerne abgesetzt. In der Niere bilden diese Zellformen, die weiterhin körnig oder schollig zerfallen, auch sekundär entfärbt werden können, mit ein-

[1]) Es sei hier bemerkt, dass besonders die Formen der Kernwanddegeneration in vielem den von Grawitz und seinen Schülern als „erwachende Kerne" gedeuteten Chromatingebilden zu entsprechen scheinen: diese wären alsdann als reine Degenerationsbilder, wie dies Yamagiwa (30) bereits wahrscheinlich zu machen suchte, aufzufassen. Ein gewisses Kontingent haben die Formen der Karyorrhexis, besonders aber die folgenden der Pyknose auch zu den Carcinomparasiten gestellt.

ander verbacken die bei der Arterienligatur ziemlich reichlichen Epithelcylinder.

Verwandt mit den hier Pyknose genannten Formen scheint die für die Nervenzellen zuerst von Friedmann[1]) bei akuter Myelitis beschriebene „Sklerose" zu sein. An den im übrigen ziemlich intakt aussehenden Zellen treten stark glänzende, mit den Kernfärbemitteln sich intensiv tingierende Schollen auf, zunächst an einer Stelle der Peripherie oder im Innern, wie aus dem Zusammenfluss der chromatischen Streifen und Kolben entstanden. Weiter verkleinert sich die Zelle unter Zunahme der glänzenden Färbung; der Kern kann ziemlich lang erhalten bleiben. Pándi (13) schildert die durch chronische Brom- bezw. Kokain-Vergiftung erzeugte Sklerose dahin, dass die chromatischen Fäden zunächst dicht aneinander gedrängt liegen, mit rauher Oberfläche, glanzlos, hier und dort mit der tiefgefärbten Grundsubstanz verschmolzen. Die Kerne heben sich kaum ab, die Kernkörperchen sind vergrössert, glanzlos, schmutzig gefärbt. Die Zellränder erscheinen hart, brüchig, stellenweise hell. Bei chronischer Nikotinvergiftung findet sich durchwegs Verkleinerung, später Schrumpfung der Nervenzellen, Paraplasma und Kern sind dunkelgefärbt, das Chromatin in grobe Schollen zerfallen, die später mit dem Paraplasma zusammenfliessen; weiterhin verblasst der Zellleib vom Rande her. Der Kern verliert frühzeitig seine Abgrenzung, schrumpft zumeist stark; selten finden sich grosse, lichte Kerne mit blassen, etwas vergrösserten Kernkörperchen.

Auffällig ist, dass Vas (28), welcher 1894 eine Studie über chronische Alkohol- und Nikotinvergiftung veröffentlichte, etwas Entsprechendes nicht beobachten konnte.

Eine kurze Erwähnung müssen auch noch die von Israel[2]) bei der anämischen Nekrose der Nierenepithelien beobachteten Veränderungen der Altmannschen Granula finden. Die verkleinerten Epithelien, welche die gleichfalls verschieden stark im Volumen reduzierten Kerne noch länger erkennen lassen, haben die Bürstensäume schon nach 24 Stunden verloren; die reihenweise Anordnung der Granula ist frühzeitig verwischt; sie erscheinen gleichmässig dicht gelagert und verschwinden sehr langsam (noch am 6. Tage reichlich). In einigen frischen Fällen enthielten die Zellen vergrösserte Granula an der Basis, während der innere Teil granulafrei war; gleichzeitig fand sich Vakuolisierung der Zellleiber. Israel stellt auf Grund dieser Ergebnisse dem Kernschwund den Körperschwund der Zelle zur Seite; hier wie dort ist die Auflösung eine partielle, allmählich vor sich gehende.

---

[1]) Über die degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen bei akuter Myelitis. Neurolog. Cbl. 10, 1891, 1.

[2]) Die anämische Nekrose der Nierenepithelien. Virch. Arch., 123, 1891, 310.

Eine fortschreitende Auflösung des Zellprotoplasmas kennzeichnet auch nach Burmeister (2), der unter Lubarschs Leitung arbeitete und zum Teil nur Ergänzungen zu Lubarschs früheren Untersuchungen über die Entstehung der hyalinen Harncylinder lieferte, einen Vorgang, welcher bei toxischer Nephritis (neutr. chroms. Ammonium) einen ziemlich breiten Raum einnimmt und von Burmeister — ohne recht zwingende Gründe — als Koagulationsnekrose[1]) bezeichnet wird. Für die Kerne gibt Burmeister an, dass sie zunächst unregelmässige Konturen bekommen, die sich verwischen und verschwinden, zuletzt schwindet das Kernkörperchen; seltener findet sich Karyolyse und Karyorrhexis, über die Burmeister keine bemerkenswerten Angaben bringt. Mit Altmannscher Färbung zeigt sich zunächst eine Anhäufung der Granula am freien Rande der Zelle, Verlust der stäbchenförmigen Anordnung, dichtere Lagerung derselben; deutliche Vergrösserung einzelner Granula 1—2 in einer Zelle). Nach 20 Stunden liegen die Granula zumeist entweder an der Basis oder am freien Rande der Zelle, ferner im Lumen und in den Cylindern, „so dass man annehmen muss, dass die absterbenden Zellen ihre Körner auszustossen vermögen, oder dass dieselben passiv durch eine Art Protoplasmaströmung herausgeschwemmt werden.“ Dass in seinen Versuchen die Zellleibsveränderungen mit dem Untergang der Kerne auch zeitlich parallel gehen, — entgegen den Resultaten Israels — erklärt Burmeister mit dem langsameren Absterben der Zellen in seinen Fällen, sowie aus den frühzeitig durch die Vergiftung eintretenden Cirkulationsstörungen (?).

Am Schlusse dieses Abschnittes sei noch einiger weiterer Arbeiten über Nekrose aus dem letzten Jahre gedacht.

Bei seinen Versuchen über „funktionelle Ausschaltung der Leber bei Säugetieren“ durch Injektion verdünnter Säuren und Alkalien vom Ductus choledochus aus erzeugte Pick (14) multiple Nekrosen besonders im Centrum der Acini, in welchen er 2 Arten der protoplasmatischen Degeneration unterscheidet. Das Protoplasma ist entweder hell, zerbröckelt, stellenweise aufgelöst, oft undeutlich begrenzt; häufiger sind die Zellen trüb, homogen, von scharfen Konturen, mit Safranin oft verschieden stark gefärbt (Pyknose durch Säurewirkung?). Die Kerne der nekrotischen Leberzellen zeigen entweder schwächere Färbung, Chromatinabnahme, Schwund des Fadenwerks, Runzelung der oft nicht mehr gefärbten Kernmembran (in einem Falle Kernschwund aller nekrotischen Herde); oder — und diese Veränderung war regelmässig in den kleinen

---

1) Vergl. auch die Beschreibung von Schilling (das Verhalten der Altmannschen Granula bei der trüben Schwellung) (s. unten).

trüben Zellen — der Kern zerfiel in verschieden zahlreiche, starkgefärbte verschieden grosse Chromatinkörner. Der weitere Zerfall erfolgte für die hellen Zellen durch Zerbröckelung zu feinem Detritus, für die homogenen Zellen durch Zerfall in mehrere Stücke oder Einschmelzung vom Rande her. Der Zeit nach waren schon nach 1 Stunde die homogenen, kleinen, trüben Zellen mit kleinen Vakuolen, aber ohne Kerndegeneration zu erkennen; erst nach 8 Stunden traten diese, sowie die andern angegebenen Erscheinungen reichlicher auf.

Eine detaillierte Beschreibung zweier Fälle von Stauungsikterus, mit multiplen, besonders scharf abgegrenzten Nekrosen der Leber bringt Sauerhering (18) bei; zugleich mit einer Besprechung der älteren Litteratur.

2.

Atrophie.

Von

H. Schmaus, München und **E. Albrecht,** München.

Die mikroskopischen Untersuchungen der einfachen Atrophieen ist bisher nicht sonderlich viel gepflegt worden. Die vorhandenen Arbeiten zeigen indessen bereits, dass von einem eingehenden Studium derselben manche Aufschlüsse, besonders über das Wesen der Zelldegeneration, zu erhoffen sind.

In einer Untersuchung der senilen Veränderungen in den sogenannten Blutgefässdrüsen weist Pilliet (15) nach, dass die Involution derselben auch unter physiologischen Verhältnissen recht bedeutende Unterschiede besitzt. In der Milz atrophieren die Malpighischen Körperchen und die Pulpa, die Venen erweitern, die kleinen Arterien und die Trabekel verdicken sich; vornehmlich die letzteren werden pigmentreich, während an der Pulpa die Pigmentierung zurücktritt. In der Schilddrüse verkleben die Alveolarwände, und dichtes Bindegewebe tritt an die Stelle des Parenchyms.

Die Nebennieren erfahren Verminderung der Grandryschen Bläschen, die Pigmentschicht erweicht, die Rinde wird sehr fettreich. Es bilden sich ferner atrophische und sklerotische Herde, aus letzteren fetthaltige Knötchen und diese geben wieder den Ausgangspunkt für Adenombildungen ab.

Die senilen Metamorphosen der Ganglienzellen sind von Vas und Hodge studiert worden.

Vas (l. c. 384) konstatierte mittels Nisslscher Färbung gewisse Degenerationen des Chromatins, die im Greisenalter eintreten: teils feinkörnigen Zerfall, teils nur von der Mitte nach der Peripherie fortschreitende

Homogenisierung; in einem dritten Stadium ist der Zellleib zu einer stark gefärbten, formlosen Masse verwandelt, welche ebenfalls noch schollig-körnig zerfallen kann. Bei einem 92jährigen an Marasmus gestorbenen Greise fand Hodge (8) im allgemeinen ziemlich normales Verhalten der Ganglienzellen, nur die Purkinjeschen Zellen an Zahl vermindert und leicht geschrumpft. In den Spinalganglienzellen war fast durchwegs der Kern undeutlich konturiert, geschrumpft, und ohne Kernkörperchen; das Zellprotoplasma enthielt reichlich Fett und Pigment, die beim Fötus fehlten. Bei einem 47jährigen Mann fand Hodge ebenfalls Fett und Pigment in reichlicher Menge, doch meint er in diesem Falle vorzeitige Senescenz auf Grund von Alkoholismus annehmen zu müssen.

Bei Bienen sind die Veränderungen quantitativ weit ausgesprochener als beim Menschen, im übrigen jenen qualitativ entsprechend: Schrumpfung der Kerne, Vakuolenbildung im Protoplasma, daneben auch Abnahme der Zellzahl.

Die Altersveränderungen besitzen viel Ähnlichkeit mit den von Hodge schon früher als Ermüdungssymptome von Nervenzellen beschriebenen.

B. Solger (22) beobachtete Alterserscheinungen in der Intercellularsubstanz des hyalinen Knorpels vom Menschen, welche sich „ohne erkennbare Mitwirkung der Zellen“ vollziehen und gerade die von den Zellen entferntesten Partieen betreffen. Die im embryonalen und jugendlichen Zustande homogene Intercellularsubstanz sondert sich in dickwandige, die Knorpelzellen oder Gruppen von solchen umschliessende homogene, nach aussen nicht scharf begrenzte Schalen, die durch gewisse Reagentien sich wieder in mehr oder minder ausgedehnte schalenförmige Segmente zweiter Ordnung zerklüften lassen.

Das Altern der Zelle zeigt sich in der Ausbildung einer dünnwandigen, nach aussen scharf begrenzten Kapsel, die entweder als einfache Lamelle oder schon im frischen Material konzentrisch geschichtet sich darstellt. Schliesslich treten die gleichfalls ohne Reagentien sichtbaren Halbmonde oder Sicheln auf: zackig begrenzte, halbmondförmige, feingestrichelte Ausscheidungen, oft mit Abscheidung von feinen Körnchen kombiniert und vielleicht aus solchen hervorgegangen. Die Ablagerung kann einseitig oder mehrseitig, ein- oder mehrfach sein, auch mit Fettablagerung und Fettentartung der Zelle einhergehen.

Entsprechende Erfahrungen haben Dekhuyzen uud Czermak mitgeteilt.

Über die Atrophie des in die Bauchhöhle verlagerten Hodens beim Kaninchen berichtet Stilling (24). Als Ursache der Entartung betrachtet Stilling die durch Knickung des Nebenhodens erzeugte Unterbrechung des ausführenden Kanalsystems (Sekretretention); auch nach

Durchschneidung des Nebenhodens und nachträglicher Verlagerung des Hodens in die Bauchhöhle erfolgt die Atrophie sehr rasch.

In den verlagerten Hoden sistiert die Spermatogenese, das Epithel kleidet die Wände aus in Form einer protoplasmatischen Masse mit undeutlichen Zellgrenzen und in unregelmässigen Abständen gelegenen Kernen, die sich gut färben und meist in einfacher Reihe liegen; nur selten finden sich spermatogonienähnliche grössere Zellen. Häufig sind in der Epithellage Vakuolen, leer, oder hyaline, mit Eosin stark färbbare Kugeln enthaltend, in welcher Kernfragmente sich nachweisen lassen; die Kugeln sind etwa von der Grösse der Zellen oder etwas grösser und enthalten ebenfalls bisweilen kleine Vakuolen.

Nach dem Lumen zu geht die protoplasmatische Auskleidung in ein unregelmässiges Netzwerk fädiger und körniger Massen auf, welche die Lichtung füllen und neben den hyalinen Kugeln auch gut gefärbte Kerne enthalten.

3.

Degenerationen.

A.

Vakuoläre — fettige Degenerationen.

Von

H. Schmaus, München und **E. Albrecht,** München.

Vakuolisation. — Homogene Schwellung. — Körniger Zerfall. — Trübe Schwellung. — Verfettung.

Als eine Zellveränderung, welche ebenso wie die Karyorrhexis sowohl postmortal wie als Degenerationserscheinung auftreten kann, sei hier noch vor Besprechung der Degeneration s. str. die Vakuolisation aufgeführt.

Die Klebssche Aufstellung der primären vakuolären Degeneration des Zellleibs als einer Form der direkten Nekrose wurde bereits besprochen. Eine grosse Anzahl älterer Befunde von Vakuolisation besonders in Nervenzellen ist seither als durch artefizielle Veränderungen (namentlich Müllersche Flüssigkeit) bedingt erwiesen worden (Rosenbach, Pécqueur, Beck, Nerlich u. a); es existieren aber auch aus neuerer Zeit zahlreiche Angaben über Vakuolisation sowohl in den Zellleibern, (besonders für Nerven- und Muskelzellen) als auch in Zellkernen.

Über die Entstehung der typischen Vakuolisationsbilder giebt Nerlich[1]) einige Auskunft, der in einem Fall von Kopftetanus ausgedehnte

[1]) Ein Beitrag zur Lehre vom Kopftetanus. Arch. f. Psychiatrie 23, 1892, S. 672.

Vakuolisierung von Ganglienzellen in den Kernen des Hypoglossus, Facialis und der motorischen Trigeminus-Wurzeln konstatierte. Die am wenigsten ergriffenen Zellen lassen eine hellere, nicht scharf begrenzte Stelle mit grober Granulation erkennen, welche weiterhin scharf begrenzt, lichter und feingekörnt, schliesslich ganz hell wird. Die Vakuolen finden sich meist in Mehrzahl (bis 20) in den Zellen, welche gleichzeitig verschiedenartig gebläht, plump und unförmig, manchmal von einem grossen Pericellularraum umschlossen sind. Die Kerne sind wohl erhalten, zuweilen durch die Vakuolen zur Seite gedrängt.

Auch Beck erwähnt als seltenere Veränderung bei experimentellem Tetanus Vakuolisation der Nervenzellen (Nisslsches Verfahren). Im übrigen wird Vakuolisation von Nervenzellen als ein bald mehr, bald weniger häufiger Befund für die verschiedensten Erkrankungen angegeben: bei infektiösen Krankheiten (Thoinot u. Masselin, Cavazzani, Popoff) in den Herzganglien bei akuter Mineralsäurevergiftung — zugleich mit Kernvakuolisation — (Kazowsky), beim Hungern (Statkewitsch) u. s. w. Als wahrscheinlich direkte Folge vom Gasaustritt beschreibt sie Nikiforoff; Stroebe erwähnt in Ganglienzellen zweier durchschnittener Spinalganglien verschiedene grosse Vakuolen im Protoplasma, welches dadurch z. T. vollkommen schaumig aussah (neben geschrumpften Zellen).

Zur Vorsicht in der Beurteilung der an Nervenzellen gesehenen Vakuolen mahnt die Angabe von Hodge[1]), dass die Ganglienzellen bei elektrischer Reizung Vakuolisation zeigen. Hodge fand nach Faradisation die Zellen des gereizten Ganglions verkleinert, das Protoplasma von Vakuolen durchsetzt, feiner granuliert, weniger stark gefärbt; die ebenfalls verkleinerten Kerne stärker tingiert, das Fadenwerk körniger.

Dagegen giebt allerdings Vas[2]) an, dass nach elektrischer Reizung der Zellleib sich stark vergrössere, die Umgebung des Kerns auffallend chromatinarm werde; das Zelleibschromatin sammelt sich als grobkörniger Ring an der Peripherie an; der gleichfalls vergrösserte, etwas chromatinreichere Kern geht gleichfalls an die Zelloberfläche und kann diese mit einem Segment überragen.

Die Verschiedenheit der angewandten Reizintensitäten, der untersuchten Tiere, der benützten Färbemethoden, erklären die Divergenzen der Befunde wohl nur zum Teil und lassen eine weitere Untersuchung nötig erscheinen. Immerhin ist es wohl möglich, dass auch die von Vas

1) Some effects of electrically stimulating ganglion cells. Am. J. of Phys. 1888/89, S. 376 und A microscopical study of changes due to functional activity in nerve cells. J. of Morphol., 7, 1892, 95.

2) Studien über den Bau des Chromatins in der symp. Ganglienzelle. Arch. f. mikr. Anat. 40, 1892, 375.

angegebene Aufhellung des Zellinnern dem entspricht, was frühere Methoden als „Vakuole" erscheinen liessen. Jedenfalls erinnern diese Angaben an die Möglichkeit, dass manche der als Nervendegeneration beschriebenen Verwandlungen nichts anderes als den Effekt von stärkerer Arbeit ev. Überreizung bestimmter Zellgruppen darstellen.

So wird man gerade in dem Falle Nerlichs[1]) daran denken müssen, ob nicht statt der Nerlichschen Annahme einer Fortwanderung des Tetanusgiftes entlang der Nervenbahnen (wobei für die auffällige Lokalisierung der Veränderungen die „beginnende Inanition der unaufhörlich erschöpfend arbeitenden Ganglienzellen" der betroffenen Bezirke herangezogen wird), gerade wegen dieser Lokalisierung die direkte Überreizung der Ganglienzelle eine näher liegende und einfachere Erklärungsmöglichkeit bietet.

Auch für die Muskelzellen ist Vakuolisation häufig konstatiert worden. Ich führe nur die jüngsten Angaben Volkmanns (29) (s. dort die ältere Literatur) an, der sie beim Typhus abdom. genauer untersuchte. „In noch gut quergestreiften oder auch in solchen Fasern, welche die Querstreifung verloren haben und nur eine kräftige Längsstreifung zeigen, bilden sich spindelige oder ovoide, mit klarer Flüssigkeit gefüllte Hohlräume aus, welche einzeln oder in Reihen und Gruppen stehend die Fibrillen auseinanderdrängen, und welche konfluierend die befallenen Fasern mit einem förmlichen Röhren- und Lückensystem durchziehen".

In verschiedenen Berichten über solche Vakuolen ist die Rede davon, dass in derartigen Hohlräumen sich Plasmareste und ganze Zellen, oder auch riesenzellartige Gebilde finden. (Litten, Roth, Schäffer, Hofmann): es ist wohl ziemlich sicher, dass es in all' diesen Fällen sich um Einwanderung lebender Gebilde (wuchernde Muskelelemente, Wanderzellen) handelt in entweder vorgebildete oder erst durch die eindringenden und resorbierenden Zellen geschaffenen Hohlräume.

Die bei Nerven- und Rückenmarksdurchschneidung entstandenen ausgedehnten Vakuolenbildungen in der Nähe der Schnittstelle (blasige Auftreibung von Mark- und Achsencylindern) sind zunächst von Stroebe genauer beschrieben worden. Sie lassen sich in der Hauptsache auf mechanische Momente (Quellung etc.) zurückführen.

Im allgemeinen ergiebt sich aus der vorangehenden kurzen Darlegung der Zellleibsvakuolisationen (die häufigen Angaben über Vakuolisation in den Parenchymzellen der drüsigen Organe sind übergangen worden, da

---

[1]) Ein Gleiches gilt für den entsprechenden Erklärungsversuch, welchen Beck (1) für den bei Tetanus von ihm gesehenen Zerfall der dem Ursprungshügel des Achsencylinderfortsatzes benachbarten Partieen des Zellleibs geltend macht.

sie nichts Neues bieten), dass unter diesem Namen nach Ursache und Qualität ziemlich disgruente Vorgänge zusammengefasst sind, welche durchaus nicht durchweg sich mit dem oft synonym gebrauchten Namen der „hydropischen Entartung“ decken, sondern wahrscheinlich zum Teil vitale, zum Teil kadaveröse Veränderungen darstellen, in welchen bald die Quellung bestimmter Zellbestandteile, bald einfache Wasseraufnahme unter Bildung von Zelleibslücken, das Wesentliche sein mögen.

Ueber Vakuolisation des Kerns sind erst in neuerer Zeit Beobachtungen bekannt geworden. Dieselbe gestaltet sich verschieden, je nachdem der Kerns in toto oder partiell „vakuolisiert“ wird. Kazowsky (11) giebt an, dass in den Kernen der von dieser Veränderung betroffenen Herzganglienzellen sich zuerst um den Nukleolus ein durchsichtiger, ungefärbter Ring bilde; die ursprünglich noch gut gefärbten peripherischen Abschnitte des Kerns blassen mit zunehmender Verbreiterung des Ringes ab, während der Nukleolus erst sehr spät verschwindet. Schliesslich erscheint der Kern als ein farbloses Bläschen, das an Grösse meist die gewöhnlichen Kerne übertrifft und zuweilen fast die ganze Zelle einnimmt.

In ähnlicher Weise hat bereits früher (nach Kazowsky) Podwyssozki in der Leber und verschiedenen Geschwülsten Vakuolisation des Kerns beschrieben. Cavazzani (3) bezeichnet als vesikuläre Degeneration eine Veränderung, welche den Kern in ein Bläschen ohne soliden Inhalt verwandelt, worauf derselbe einfach verschwinden oder durch Platzen zu Grunde gehen kann. Die letztere Angabe deutet darauf hin, dass Cavazzani diese Degeneration als eine Art Quellung des Kerns betrachtet; vielleicht kann man auch die Angaben Kazowskys unter einen ähnlichen Gesichtspunkt bringen. Auch in der unterbundenen Niere lässt sich etwas Ähnliches beobachten. Es erscheinen manche Kerne vergrössert, heller, die Kernmembran tritt deutlich hervor, im Innern sieht man neben wenigen verwaschen gefärbten, grösseren und kleineren Chromatinpartikeln einzelne blasse Fäden; am Ende findet man den vollständig entfärbten Kern nicht selten frei im Lumen des Harnkanälchens. Man thut also wohl besser, den Ausdruck „Vakuolisation“ des Kerns in toto durch denjenigen der Quellung des Kern zu ersetzen; nachdem „Vakuolisation“ für gewöhnlich das Auftreten von Vakuolen in einem Gebilde bezeichnet.

Die partielle vakuoläre Degeneration des Kerns gestaltet sich nach Statkewitsch (22), der sie beim Hungern in allen Organen, obwohl nirgends häufig, beobachtete, folgendermassen: es bildet sich im Kern eine schwach oder nicht gefärbte Höhle, welche das Chromatin des Kerns an einer Seite der Wand zusammendrängt. In einzelnen dieser Vakuolen findet sich ein (zuweilen auch mehrere) bedeutend schwächer als das

Chromatin färbbarer Körper von der Grösse eines Nukleolus, von runder oder unregelmässiger Form. Die Deutung dieser Gebilde lässt Statkewitsch in suspenso.

Es mag darauf aufmerksam gemacht werden, dass in vielen Fällen grosse Zellleibsvakuolen den Kern platt drücken, so dass er ihnen wie eine Haube aufsitzt. Bei oberflächlicher Betrachtung kann in solchen Fällen leicht der Eindruck entstehen, dass es sich um eine Vakuole des Kerns handle. Als Kriterium kann vielfach einzig das Vorhandensein oder Fehlen eines vollständigen Kernkonturs gegen die Vakuole gelten, da auch bei Vakuolisierung des Kerns die in die vakuolige Partie einbegriffene Kernwand sich zumeist bald entfärbt, ebenso wie der Inhalt der Vakuole.

Das Auftreten multipler Vakuolen in pyknotischen Kernen ist bereits erwähnt worden.

Wenn wir nunmehr zur Besprechung der im strengeren Sinne als „Degenerationen" bezeichneten Vorgänge übergehen, so möchten wir auch hier voraus den Umstand betonen, dass die Degeneration durchaus nicht immer die Zelle im ganzen anzufallen braucht, sondern zunächst partiell innerhalb der Zelle lokalisiert bleiben kann. Eine besondere Stütze dieser Anschauung bieten die Beobachtungen, die an den grossen, strukturell gut differenzierten und besonders durch die Nisslschen Methoden wenigstens in Bezug auf das Verhalten des Zellleibs einer genaueren Untersuchung zugänglich gewordenen Nervenzellen gemacht worden sind. Zuerst hat Friedmann hervorgehoben, dass die bei akuter Myelitis eintretenden Veränderungen (homogene Schwellung, körniger Zerfall, sklerotische Degeneration) stets partiell einsetzen[1]); sämtliche spätere Untersuchungen haben diese Beobachtung bestätigt. Auffallenderweise scheint der Kern der Nervenzellen bei fast allen Degenerationsarten derselben sehr lange ohne besondere Veränderungen sich zu erhalten; doch geben die vereinzelten Angaben von Friedmann, Schaffer, Beck, Pándi u. a. (Auftreten reichlicherer Körner im Kern, Gerüstverdichtung, diffuse Trübung, körniger Zerfall des Nukleolus) zu der Vermutung Anlass, dass auch hier am Kernchromatin Veränderungen nach Art der als Karyorrhexis oben aufgeführten vorkommen und mehr die Mängel der etwas zu einseitig verwendeten zellleibfärbenden Methoden für die Spärlichkeit der bisherigen Beobachtungen verantwortlich zu machen sind.

Gleichfalls von seiten der Neuropathologen besitzen wir mehrere Beschreibungen von Degenerationsarten, für die an anderen Zellen bisher keine

---

1) „Wie man sieht, hat man den Begriff der Solidarität des Zellorganismus als eines Ganzen nicht zu eng zu fassen, und man wird auch wohl anzunehmen berechtigt sein, dass die nur partiell entartete Zelle zunächst noch funktionsfähig bleibt." Friedmann l. c. S. 13.

Analogieen bekannt sind. Auch hier dürfte eine weniger ausschliessliche Verwendung der Nisslschen Zellleibsfärbungen bezw. deren Kombination mit andern Plasmafärbemethoden manche Aufschlüsse bringen. Die „Sklerose“ wurde bereits aufgeführt; neben ihr stellte Friedmann in der öfter citierten Arbeit noch die Typen der homögenen Schwellung, des körnigen Zerfalls und der „lichten (ausgelaugten) Zelle“ auf. Letztere, deren Zellgrundfärbung wie ausgelaugt erscheint, von deren chromatischer Substanz nur mehr Reste an der Zelloberfläche erhalten sind, wurde seither nicht mehr beschrieben. Friedmann liess die Frage offen, ob sie nicht aus der homogenen Schwellung sich ableite. Da Friedmann mit der Nisslschen Färbung ein wirkliches Anschwellen der Nervenzellen nur mit gleichzeitiger glasig-homogener Entartung derselben beobachtete, nicht bei der körnigen Umwandlung derselben, so wählte er für diese Formen den Namen homogene Schwellung. Dieselbe beginnt stets im Zellcentrum; der anfangs intakte Kern kommt excentrisch zu liegen; später schwindet er. Der entartete Zellleib tingiert sich diffus mit Karminfarben, wesentlich heller mit Kernfärbemitteln. Häufig finden sich diese Zellen in relativ grossen Gewebslücken; als Ursache der glasigen Entartung nimmt Friedmann Flüssigkeitsimbibition, „Zellenödem“ an[1]). Schliesslich schrumpfen diese Zellen zum Teil beträchtlich; andere zerfallen molekulär.

Von späteren Autoren erwähnen die homogene Schwellung Beck bei Tetanus) (1), Keresztszeghy-Hanns (nach Rückenmarksdurchschneidung (12), Sarbó (Phosphor-Vergiftung)[2]), Vas (chronische Nikotin- und Alkohol-Vergiftung), zum Teil etwas abweichend von Friedmann.

Der körnige Zerfall des Zellleibs der Nervenzelle geht nach Friedmann in der Weise vor sich, dass erst partiell, dann über den ganzen Zellleib, die chromatischen Streifen und Kolben desselben zu Körnchen zerfallen, welche zunächst noch ihre ursprüngliche Lagerung beibehalten, dann aber über die Zelle sich verstreuen und ihre Chromatophilie einbüssen. In der Zelle können gleichzeitig Vakuolen auftreten, schliesslich zerfällt sie, indem auch Kern und Fortsätze zu Grunde gehen, ev. nach sekundärer Fettentartung.

Der körnige Zerfall von Ganglienzellen ist gleichfalls von späteren Autoren mehrfach beschrieben worden: so von Kazowsky (11), der bei einem Teil der betroffenen Zellen Vergrösserung fand und den Vorgang

---

1) Man beachte, dass die Schilderung Friedmanns in mehreren Stücken an die von Vas beschriebenen Veränderungen der „gereizten Nervenzellen“ erinnert.

2) Über die normale Struktur der Ganglienzellen des Kaninchenrückenmarks und über deren path. Veränderungen bei Vergiftungen mit Phosphor und Morphium. Ung. Arch. f. Med., I, 1892, 264.

zur parenchymatösen Schwellung rechnet; von Kereszszeghy-Haunss (12), welche gleichfalls Schwellung und Körnung sahen; von Sarbó (l. c.), welcher einen primären grob- und sekundären feinkörnigen Zerfall der Chromatinklümpchen unterscheidet; von Schaffer (19) (bei chronischer Bleivergiftung)[1], Thoinot-Masselin (26) (bei infektiöser Myelitis), Vas (27) (chronische Nikotin- und Alkoholvergiftung) u. a.

Es geht aus diesen Arbeiten hervor, dass der „körnige Zerfall" doch im wesentlichen unter den Begriff der „trüben Schwellung" sich einreihen lässt: die Verschiedenheiten sowohl gegenüber den landläufigen Vorstellungen von trüber Schwellung als auch der einzelnen Beschreibungen untereinander sind wohl auf die komplizierte Struktur der Nervenzellen zurückführbar, welche bekanntlich auch bei den verschiedenen Arten der Nervenzellen variiert. Es ist wahrscheinlich, dass auch an der hoch differenzierten Muskelzelle sich bei genauerer Untersuchung der albuminoiden Degeneration Eigentümlichkeiten ergeben werden, die derselben eine ähnliche Sonderstellung neben den meist untersuchten Formen der trüben Schwellung der grossen Drüsen (Leber, Niere) anweisen, wie die Nervenzellen sie einzunehmen scheinen.

Vorläufig mag hier nur angemerkt sein, dass bereits Schaffer[2]) von der feinkörnigen Trübung einen grobkörnigen Zerfall unterschied, wie auch Statkewitsch beim Hungern in den Muskeln (allerdings auch in den übrigen Organen) auf eine fein- eine grobkörnige Degeneration folgen lässt.

Auffallend ist, dass Statkewitsch in den Muskeln an die körnige niemals eine fettige Degeneration, wie dies in Leber und Niere die Regel war, sich anschliessen sah.

Wenden wir uns nunmehr zu der trüben Schwellung in ihren typischen Formen. Eine Darlegung der älteren Geschichte derselben findet man bei Benario („Die Lehre von der trüben Schwellung in ihrer Entwickelung und Bedeutung". Würzburg. 1891). Benario kommt auf Grund der vergleichenden Würdigung der verschiedenen Ansichten, sowie aus eigenen Untersuchungen (Terpentinvergiftung, akute gelbe Leberatrophie, Verbrühung) zu dem Schlusse, „dass die trübe Schwellung nicht, wie Virchow anfänglich meinte, den Ausdruck einer gesteigerten nutritiven

---

[1]) Schaffer fand einen um den Kern beginnenden Zerfall der Chromatinfäden, welcher nach der Peripherie und in die Protoplasma-Fortsätze fortschreitet. Die Chromatinstäbchen zeigen zunächst minimale Vakuolen und zerfallen dann in äusserst feine Körnchen, so dass im fortgeschrittenen Stadium der Zellkörper beinahe gleichmässig überstäubt erscheint. Der Kernkontur verschwindet gleich im Beginn der Degeneration. Die Zelle verblasst schliesslich zu einem homogenen Gebilde mit geschrumpftem Kern.

[2]) Über die histologischen Veränderungen der quergestreiften Muskelfasern in der Peripherie von Geschwülsten. Virch. Arch. 120, 1887, S. 443.

Aktivität darstellt, sondern der Ausdruck einer chemischen Veränderung des Protoplasmas sei". (Ausscheidung eines normal gelösten Eiweisskörpers aus dem Safte des Protoplasma; Cohnheim, Rindfleisch.) Diese Veränderungen können die parenchymatöse Entzündung begleiten, sind aber meist nicht primärer, sondern sekundärer Natur. Aus dem Mangel jeder Kernteilungsfigur in den trübgeschwellten Partieen folgert Benario, dass der Prozess von Anfang an keinen progressiven Charakter (im Sinne der nutritiven Reizung Virchows) trägt; der Untergang der Kerne und die der trüben Schwellung folgende und häufig mit ihr verbundene fettige Degeneration kennzeichnen den Prozess als einen entschieden regressiven. Die von Benario angeführten Beweise sind, wie man sieht, in keiner Weise entscheidend, da der Begriff des „Progressiven", wie er der nutritiven Reizung anhaftet, mit Kernteilung erst in zweiter Linie zu schaffen hat, und ausserdem die häufig sich anschliessende fettige Degeneration nicht leicht gegen die Virchowsche Auffassung der trüben Schwellung als einer Art „akuter Hypertrophie mit Neigung zur Degeneration ins Feld geführt werden kann. Die Entscheidung wird vielmehr nur damit gebracht werden können, dass einmal die Veränderungen des Kerns genauer untersucht, eventuell als von vornherein degenerative nachgewiesen werden, und dass zweitens klar gestellt wird, ob die im Zellleib auftretenden Körnungen durch Vermehrung der vorhandenen Elemente bezw. Einlagerung von Material zwischen die sonst nicht stärker veränderten genuinen Zellleibskörner entstanden sind, oder ob mit ihrem Auftreten eine gröbere Umwandlung oder ein Untergang der Protoplasmakörner einhergeht.

Eine Verfolgung des zweiten Punktes ist natürlich nur denkar bei Anwendung vergleichender Methoden, von denen wenigstens eine für die Zellleibskörnungen spezifisch ist — wie dies in gewissem Sinne die Altmannsche Granulafärbung leistet. In dieser Richtung bewegen sich denn auch die Erwägungen, welche Lukjanow in seiner allgemeinen Pathologie der Zelle giebt. Lukjanow nimmt für die trübe Schwellung eine Vermehrung der Zellgranula an, wobei dieselben vielleicht einen Teil ihrer Eigenschaft einbüssen, bezw. neue erwerben können. Ihrem Grundmechanismus nach stellt nach Lukjanow die „albuminöse körnige Metamorphose" „eine gewisse Modifikation der metabolischen Thätigkeit der Zelle" dar, die wahrscheinlich abhängig ist von gewissen Funktionsänderungen im Kerne.

Wir gehen auf eine Kritik der rein theoretischen Aufstellungen Lukjanows nicht weiter ein, nachdem inzwischen die von Lukjanow aufgeworfene Frage bereits eine erste Beantwortung in einer Arbeit von Schilling (20) gefunden hat, welcher die nach Unterbindung einer Nieren-

vene in der anderen Niere auftretende trübe Schwellung mittels der Altmannschen Methode untersuchte.

Die Veränderungen beschränken sich auf die Tub. cont. II. Ordnung. In derjenigen Zellform derselben, welche schon in der Norm eine geringere Anzahl Granula besitzt, stellt sich eine Herabsetzung der Färbbarkeit, eine Auflösung der normal reihenförmigen Anordnung und eine Verminderung in der Zahl der Granula ein.

Die zweite, durch grösseren Körnerreichtum unterschiedene Zellform der Tub. cont. II. Ordnung erfährt eine Sonderung der Granula: die mehr basal gelegenen Granula verlieren grösstenteils ihre Färbbarkeit vollkommen, wogegen die mehr central gelegenen grossen Körnchen ihre intensive Färbbarkeit (noch nach 96 Stunden behalten. Dabei bleiben aber in den basalen Abschnitten stäbchenförmige, blassrot gefärbte Gebilde zurück, über deren Beziehung zu den normalen Stäbchen und Körnern sich Schilling nicht weiter ausspricht.

In beiden Zellarten treten nach 48 Stunden in der Grundsubstanz, besonders an der innern Grenze der basalen Stäbchenschicht, feine Lücken [1]) vom Durchmesser etwa eines mittelgrossen Granulums auf, welche sich weiterhin noch beträchtlich vermehren; da dieselben weder die Fettreaktion geben, noch auch zu den veränderten Granulis Übergänge zeigen, so stellt Schilling die Vermutung auf, dass diese Lücken mit den für die trübe Schwellung charakteristischen Körnchen im Zusammenhange stehen. Jedenfalls aber sind diese Eiweisskörnchen nicht identisch mit den Altmannschen Granulis; mit dem Auftreten der ersteren geht im Gegenteil der Schwund der letzteren Hand in Hand.

Favre [2]), welcher schon 1892 nach Unterbindung einer Nierenvene trübe Schwellung in der anderen Niere konstatierte, betrachtet dieselbe als den Ausdruck einer vom Blute ausgehenden Infektion und Intoxikation der verbleibenden Niere.

Dagegen betrachtet Schilling (welcher die Favresche Untersuchung nicht kannte) die trübe Schwellung in seinen Versuchen als ein Vorstadium der durch viele frühere Versuche erwiesenen Hypertrophie der einen Niere nach Exstirpation der anderen; die trübe Schwellung der Niere selbst ist ihm eine Reaktion auf die Veränderung der Blutbeschaffenheit, ein Folgezustand der Überladnng des Blutes mit Harnbestandteilen. Die Veränderung der Epithelien muss nach dem Verhalten der Altmannschen Granula

---

[1]) Vergl. die Angaben von Israel und Burmeister (Nekrose der Nierenepithelien) S. 147 u. 148.

[2]) Die Ursache der Eklampsie eine Ptomaïnämie etc. Virch. Arch. 127. 1892. S. 33.

als eine Degeneration angesehen werden, die jedoch die Lebensfähigkeit der Zellen nicht zerstört, sondern eine vollständige Regeneration erfährt.

Auffallend muss besonders die strenge Lokalisierung der Veränderungen der Altmannschen Granula in den Schillingschen Versuchen bleiben, da die „trübe Schwellung“ wie sie für die gewöhnlichen Methoden erkennbar ist, anscheinend eine viel weitere Ausdehnung besitzt. Es wäre unter dieser Voraussetzung denkbar, dass die von Schilling nachgewiesenen Vorgänge in den Tub. cont. II. Ordnung eigenartiger Natur und mit der trüben Schwellung nur verbunden, nicht identisch sind.

Ferner erscheint eine Fortführung der Schillingschen Versuche auf eine längere Periode notwendig (Schilling liess seine Tiere nur bis 96 Stunden leben). Falls in der That die trübe Schwellung weiter in hypertrophische und proliferative Prozesse übergeht, so wäre es von grösstem Interesse zu entscheiden, wie die beiden Arten von Vorgängen sich zu einander stellen: ob die Hypertrophie erst nach Rückgang der trüben Schwellung einsetzt, oder sich direkt aus dieser entwickelt. Die Befunde Schillings würden, sofern man sie als charakteristisch für die trübe Schwellung anerkennt, eher das erstere vermuten lassen und alsdann keinen Beweis gegen die Ansicht liefern, dass die trübe Schwellung als solche rein regressiven Charakter trage.

Über die Veränderungen der Kerne, bei der trüben Schwellung besitzen wir nicht allzuviele Notizen. Benario giebt an, dass er fast immer Vergrösserung, Aufquellung des Kernes beobachtete; in gewissen Stadien verschwindet zuerst die chromatophile Substanz, sehr bald auch die farblosen Kernfäden und die Kernmembran. Lukjanow (l. c. 72) berichtet. dass Tschetweruchin Erscheinungen der morphologischen und chemischen Dekonstitution am Kerne gesehen habe, und wirft seinerseits die Frage auf, ob nicht auch „eine, hauptsächlich albuminöse, körnige Kernmetamorphose“ existiere. Die thatsächliche Grundlage dieser Vermutung bilden die Beobachtungen Auerbachs über „polynukleoläre“ Kerne, sowie die Hermannschen Befunde in degenerierenden Spermatocyten — Bilder, welche vorläufig wohl besser unter die Vorgänge der Karyorrhexis (Kernwandhyperchromatose) schlechthin eingerechnet werden.

Statkewitsch (22), der beim Hungern trübe Schwellung, körnige und fettige Degeneration beobachtete, sah an den Kernen ausser der bereits besprochenen Vakuolisation eigentümliche Veränderungen, welche mit den oben als Karyorrhexis beschriebenen sehr grosse Ähnlichkeit zeigen.

Im Muskel finden sich in den Kernen häufig ziemlich grosse Körnchen, die bald zerstreut, bald in Form einer Kette liegen; die Kernkonturen können verschwinden, das Chromatin in Form einer Kette oder auch grösserer Schollen frei zu liegen kommen. In der Niere (besonders in

den gewundenen Harnkanälchen) treten schon früh an Stelle der Nukleolen grössere Chromatinkörnchen mit deutlich ausgeprägtem, chromatinarmem Netzgeflecht; weiterhin lagern sich die Körnchen der inneren Fläche der Kernwand an. In der zweiten Hälfte des Hungerns wird der Kern zusammengedrückt, undeutlich etc., oder das Chromatin erscheint zu einer stark rotgelb sich färbenden Masse zusammengeballt.

In der Leber wurde ausser der Anlagerung des Chromatins an die Kernmembran auch ein Austreten der Körnchen in den Zellleib beobachtet[1]); in der zweiten Hälfte des Hungerns allmähliche Abnahme in der Menge des Chromatins.

Diese Angaben von Statkewitsch lassen kaum einen Zweifel darüber, dass bei trüber Schwellung die Prozesse der Kernwandhyperchromatose, Kernwand-Degeneration und Pyknose vorkommen und liefern sohin in der That einen Beweis dafür, dass diese Formen intra vitam wenigstens beginnen können; andererseits scheinen sie dafür zu sprechen, dass die trübe Schwellung von Anfang an degenerativen Charakter trage. Doch reichen natürlich auch diese Beobachtungen nicht aus, um ein endgiltiges Urteil in dieser Richtung zu begründen.

Spezialuntersuchungen über fettige Degeneration sind in den letzten Jahren nicht erschienen; eine Anzahl von Einzelbeobachtungen wurde bereits gelegentlich erwähnt. Galeotti hat in Zellen, welche in fettiger Degeneration begriffen waren, Teilungsfiguren gesehen (s. u. S. 64) und dieselben (im Mon. zoolog. ital.) als einen Beweis dafür angeführt, dass auch in degenerierenden Zellen noch karyokinetische Prozesse eintreten können. Näherliegend scheint vorderhand die Annahme, dass umgekehrt die in Mitose begriffenen Zellen von der Degeneration befallen wurden; zum wenigsten stimmt die genauere Beschreibung, welche Galeotti von dem Vorgang giebt (s. u.), ebensogut zu dieser Auffassung, da die mitotischen Figuren entsprechend dem Grade der Fettentartung stärkere bezw. geringere Störungen zeigen.

B.
Physiologische Degeneration.

Von

H. Schmaus, München und **E. Albrecht,** München.

Nicht bloss unter pathologischen Verhältnissen, sondern auch im normalen Organismus findet, wenn auch in den einzelnen Geweben in ausserordentlich wechselnder Intensität ein Abbau nicht bloss der innerhalb der

[1]) Wie schon früher von Ziegler und Obolonsky bei Phosphorvergiftung. Zieglers Beiträge. II. 1887.

Zellen funktionierenden lebenden Substanz, mit Erhaltung der Zellintegrität, sondern auch im Zugrundegehen ganzer Zellindividuen fortwährend statt. Für die Epithelien der Haut und Schleimhäute ist dieses Verhalten längst bekannt; die Untersuchungen Pfitzners haben die bei der Verhornung eintretenden Veränderungen der Kerne der „morphologischen Dekonstitution" (wohl Hyperchromatose und Pyknose) zugewiesen; bekannt sind auch die häufigen Degenerationen, welche man an Leukocyten antrifft, und welche besonders durch M. Heidenhain genauere Untersuchung erfahren habe. In ihnen, wie in den meisten andern der von Heidenhain und Hermann beschriebenen Degenerationsformen (Spermatocyten, Knorpelzellen der Ossifikationsgrenze, sessile Knochenmarkszellen, Riesenzellen des Knochenmarks etc.) handelt es sich zumeist um Varianten (besonders auch in Kombination mit Pyknose) eines zuerst von Flemming für die Epithelien untergehender Graafscher Follikel als Chromatolyse beschriebenen Vorgangs, der seinerseits mit der obenbeschriebenen Kernwandhyperchromatose und deren weiteren Schicksalen Verwandtschaft zeigt. Das Chromatin des Kerns sammelt sich dabei in Form meist grösserer schalenartiger Gebilde (auch Tropfen oder Balken) an der Kernoberfläche an, während das Achromatin die Form einer im Kerninnern gelegenen Kugel annimmt; das Chromatin erhält eine besondere Affinität zu gewissen Farbstoffen (Safranin etc.) und verschwindet schliesslich durch Zerfall und Lösung; für die Achromatinkugel hat Hermann in degenerierenden Spermatocytenkernen eine Ausstossung in den Zellleib beobachtet. Durch die Untersuchungen von Flemming, Ruge, Schottländer, Paladino, Löwenthal ist weiter gezeigt worden, dass der Untergang einzelner Eierstockseier und Graafscher Follikel eine fast konstante, physiologisch zu nennende Erscheinung darstellt; sowie dass dabei noch mannigfache Besonderheiten der Kerndegeneration vorkommen (Pyknose etc.) Aber auch an andern Orten ist das Vorkommen einer physiologischen Degeneration angegeben worden. Wie im Knochen ein lange andauerndes Wechselspiel von Zerstörung und Wiederanbau stattfindet, so sucht Solger (22) für den Knorpel den Untergang älterer Elemente, z. Teil unter Ersatz durch neue Zellen (so schon im embryonalen Knorpel) wahrscheinlich zu machen. Im Skleralknorpel des Stichlings färben sich die untergehenden Zellen mit Methylgrün nicht mehr dunkel, sondern mit einem hellgrünen Ton; sie füllen die Knorpelhöhle nur mehr zum Teile aus, schnüren Partikel ab und können ganz in Bruchstücke zerfallen; der frühere Kontur der Zellhöhle ist dann nicht mehr zu sehen. Dieser Untergang zelliger Elemente im sogenannten permanenten Knorpel scheint nach Solger „ein häufiges und stetiges Vorkommnis" zu sein.

Schliesslich hat auch für die peripheren Nerven Sigmund Mayer[1]) schon 1881 zu erweisen gesucht, dass in denselben auch unter normalen Verhältnissen eine Degeneration von Nervenfasern statt hat; leider haben seine Untersuchungen zwar Korrekturen in Einzelnheiten, doch keine umfassende Nachprüfung erfahren. In den Muskeln scheint gleichfalls der Untergang (Sarkolytenbildung) und Wiederersatz der Elemente ein ständiger zu sein (vergl. Schaffer, Wiener akadem. Sitzungsberichte 102, 3. Abteilung, S. 7).

Begnügen wir uns mit diesen fragmentarischen Hinweisen auf ein Gebiet, dessen Erforschung für das Verständnis nicht nur der Degenerationen, sondern des Gesamthaushaltes des Körpers von grosser Bedeutung ist. Es handelt sich dabei nur um Vorgänge „physiologischer" Art, doch pflegen die Darstellungen der normalen Histologie aus naheliegenden Gründen denselben keine, oder nur ungenügende Berücksichtigung zu schenken; die Kenntnis dieser Prozesse aber ist, wie M. Heidenhain schon vor Jahren mit Recht betonte, für den Histologen wie Pathologen gleich unerlässlich, und so mag denn wenigstens die vorstehende kurze Skizze hier angefügt sein.

C.
Degeneration von Mitosen.

Von

H. Schmaus, München und **E. Albrecht**, München.

Es ist leicht einzusehen, dass neben den durch die spezifische Beschaffenheit der verschiedenen Gewebe bedingten Unterschieden, auch unter Zellen derselben Gewebsart der jeweilige Zustand der von degenerativen Einflüssen betroffenen Zellen sowohl auf die Art als die Intensität der eintretenden Entartung von Bedeutung sein müsse. Ein ziemlich rohes, aber eben zur Zeit das einzige einigermassen näher untersuchte Beispiel derartiger Sonderformen der Degeneration bieten die an Mitosen gesehenen Untergangsbilder.

Ich denke dabei zunächst nicht an die asymmetrischen Mitosen und ähnliche Bilder; dieselben stellen zwar Abweichungen — und meist wohl pathologischer Art — vom typischen Gang der Mitose dar, neigen wohl auch in besonderem Masse zur Degeneration; aber sie sind an sich keine eigentlichen Untergangsformen der Karyokinese. Dagegen hat Galeotti in anderer Richtung wertvolle Beiträge zur Kenntnis dieser degenerativen Vorgänge gebracht.

---

[1]) Über Vorgänge der Degeneration und Regeneration im peripherischen Nervensystem. Zeitschr. f. Heilk. II, 1881, S. 154.

An Carcinomzellen sah Galeotti (5) in jeder Periode der Mitose, besonders häufig an den hypochromatischen Figuren Entartung eintreten.

Der Vorgang beginnt im Cytoplasma, welches zunimmt, heller, fast homogen wird und Vakuolen von verschiedener Grösse zeigt. Die Reste der Kernmembran verschwinden ganz. Dann werden die achromatischen Fibrillen der Spindel zerstört und lösen sich die Chromosomen auf oder verlieren sich im Zellprotoplasma. Die Chromosomen bleiben zu Anfang unverändert und erhalten eine zeitlang ihren Bau; dann fangen sie ebenfalls an zu degenerieren, sich in Körnchen von verschiedener Grösse zu teilen und sich nach Flemming auf besondere Weise zu färben. Das Cytoplasma wird unter dem Druck der Umgebung verkleinert; die Chromatinkörnchen vereinigen sich jetzt bisweilen wieder zu unförmigen Haufen, wie Pfitzner es beschreibt. Schliesslich verliert die Zelle ihre Gestalt ganz und wird zu einem dünnen Streifen reduziert. Die Chromatinkörnchen verschwinden ganz und werden von den Leukocyten oder den umliegenden Epithelzellen aufgenommen oder treten in die Intercellularräume ein, wo man sie oft wieder finden kann[1]).

Galeotti (6) hat weiterhin auch experimentell Unregelmässigkeiten der Kernteilungen erzielt, indem er die Wundheilung an Salamanderschwänzen unter der Einwirkung verschiedener Reagentien in wechselnder Konzentration verfolgte. Er beobachtete von degenerativen Erscheinungen im wesentlichen eine verschieden starke Anordnung der chromatischen Figuren, wobei den zerstreuten, schwächer gefärbten oder positiv oxychromatisch sich tingierenden, auch in Form und Grösse mannigfach veränderten Schleifen ein Mangel der zugehörigen achromatischen Fibrillen entspricht; schliesslich können die chromatischen Fäden zu Haufen verbacken oder im Zellleib zerstreut sein. Bei Antipyrinzusatz fand Galeotti eine Veränderung der Kerne, die er „hyaline Degeneration“ nennt. Schon während der Vorbereitung erscheinen im Kern ein oder zwei Kügelchen hyaliner Substanz, die sich vergrössern, die Schleifen centrifugal drängen und an die, nicht zum Verschwinden kommende, Kernwand anpressen; schliesslich werden die Streifen in amorphe Haufen umgewandelt, welche immer zwischen der hyalinen Substanz und der Kernwand liegen. Die Zellleiber zeigten im allgemeinen Schwellung und Homogenisation, besonders häufig Vakuolisation. Bei Chininbehandlung zeigt sich fettige Umwandlung des ausserhalb und nach innen von den schlechter färbbaren, aber leidlich geordneten Schleifen gelegenen Cytoplasmas; erst bei stärkerer Unordnung der Schleifen dringen die Fettkörnchen auch zwischen diese ein. Im

---

1) „Die Ursache dieser Rückbildung und dieser Chromatolysis ist bisweilen nicht erklärlich; bisweilen hängt sie von der Gegenwart jener Elemente ab, welche neuerlich als Parasiten des Krebses beschrieben worden sind.“

übrigen weist auch die Chinineinwirkung die oben genannten Zellleibs- und Schleifenveränderungen auf. Nicht unerwähnt mag schliesslich bleiben, dass auch unter den asymmetrischen Mitosen Hansemanns in geringer Zahl sich derartige Degenerationsbilder finden, ebenso unter den „pathologischen Mitosen“, welche Häcker (7) von Cyclops-Eiern beschreibt und dem bekannten Befund Boveris an Furchungszellen von Ascaris megalocephala sowie den Hansemannschen Figuren zur Seite stellt. Nach Häcker spalten sich manchmal in den somatischen Zellen Chromatinpartikel zur Zeit der Schleifenordnung im Äquator ab; sie liegen anfangs in der ganzen Kernperipherie, später (besonders auffällig im Dyaster) im Äquator; im Dispirem liegen sie einseitig in einiger Entfernung vom Kern, zwischen ihm und der an dieser Stelle etwas eingezogenen Eiperipherie. Aus einer Vergleichung der Häckerschen Figuren ergiebt sich weiter ein fast gänzlicher Mangel der achromatischen Fäden, sowie dichte und fast homogene Beschaffenheit des nicht regelmässig begrenzten Teilungsraums in mehreren der pathologischen Mitosen (Fig. 3 und 2), während in Abbildung 4 eine einfache (vielleicht doch artifizielle?) Schleifenabspaltung vorliegt. Es ist klar, dass diese Bilder (und die entsprechenden bei Hansemann) mit den asymmetrischen Mitosen nicht zusammengeworfen werden dürfen, sondern wirkliche Degenerationsformen darstellen.

[1]) Auffällig ist, dass bei Ascaris wie bei Cyclops gerade die somatischen Furchungszellen befallen werden, während die Keimzellen, bezw. deren „plurivalente Mitosen“ von pathologischen Einflüssen frei zu bleiben scheinen: ein Umstand, der von Häcker auf eine besondere Widerstandsfähigkeit der Keimbahnelemente gegen äussere Einflüsse, entsprechend der psychiologischen Verschiedenheit der beiden Zell- und Teilungsarten, bezogen wird.

D.

Glykogendegeneration.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Litteratur.

1. **Czerny, A.,** Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung. Archiv f. exper. Pathol. Bd. 31. S. 190.

1a. **Driessen,** Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Zieglers Beiträge Bd. 12.

2. **Ehrlich, P.,** Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und normalen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VI. 1883.

3. **Gabritschewsky,** Mikroskopische Untersuchungen über Glykogenreaktion im Blute. Arch. f. experim. Pathologie. Bd. 28.

4. **Klebs,** Handbuch der allgem. Pathologie. Bd. II. S. 93 ff.

5. **Külz,** Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Festschrift für C. Ludwig. 1891.

6. **Langhans,** Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten. Virch. Archiv. Bd. 120. S. 29.

7. **Lubarsch,** Über das Vorkommen und die Bedeutung des Glykogens in normalen und patholischen Bildungen. Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft in Rostock. 1892.

8. **Derselbe,** Über den Nachweis des Glykogens. Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 861.

9. **Derselbe,** Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Archiv. Bd. 135. S. 149.

9a. **Minkowski,** Untersuchungen über den Diabetes mellitus etc. Arch. exper. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 31.

10. **Sandmeyer,** Beitrag zur patholog. Anatomie des Diabetes mellitus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 50. S. 581.

11. **Trambusti,** Beitrag zur Kenntnis der glykogenen und hyalinen Metamorphose infolge von Exstirpation des Plexus coeliacus. Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. III. S. 657.

Der Begriff der Glykogendegeneration, der auch in die Lehr- und Handbücher (Ziegler, Klebs) übergegangen ist, ist kein ganz klarer und feststehender. Denn es ist ausserordentlich schwer festzustellen, ob das

Glykogen dort, wo man es findet, infolge einer Alteration (Degeneration) der Zellen entstanden oder von aussen hinein gekommen, infiltriert ist. Und auch da, wo eine Ablagerung des Glykogens nicht gut angenommen werden kann, z. B. in Geschwülsten, ist es durchaus nicht sicher, ob dem Auftreten des Glykogens eine degenerative Bedeutung zukommt. Man würde also vielleicht ein Recht haben, zwischen Glykogeninfiltration und -degeneration zu unterscheiden. Obgleich hier nur das Auftreten des Glykogens unter pathologischen Verhältnissen dargestellt werden soll, so muss doch ein kurzer Überblick über das Vorkommen des Glykogens unter normalen Bedingungen gegeben werden, um ein richtiges Urteil über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerung zu erlangen.

Durch die chemische Untersuchung kann Glykogen in den meisten Organen des erwachsenen Individuums nachgewiesen werden in grösseren oder geringeren Mengen; nur wenige Organe, wie z. B. die Mamma und das gesamte Nervensystem sind frei von Glykogen. Aber nur in wenigen Organen gelingt es, auch mikrochemisch Glykogen aufzufinden, vorwiegend in der Leber, den Muskeln, den Henleschen Schleifen der Nieren (Ehrlich), dem Knorpel sowie den geschichteten Plattenepithelien der Haut und Schleimhäute (Langhans (6), Schiele [1]), sowie den Epithelien des Fundus uteri (Langhans); ferner spurweise im normalen Blute, extracellulär (Gabritschewsky). In den Organen des Embryos wird es dagegen fast überall auch mikroskopisch in grossen Mengen aufgefunden; hier fehlt es nur im Nervensystem völlig und erscheint in der Leber später, wie in anderen Organen, z. B. dem Darm und den Nieren. In Bezug auf die optischen und morphologischen Eigenschaften des Glykogens sei folgendes hervorgehoben. Optisch zeichnet es sich durch seinen starken Glanz und seine Strukturlosigkeit aus, es gehört somit histologisch zu den „hyalinen" Substanzen (Langhans). In welcher Form es auftritt, ist noch strittig. Ehrlich (1) glaubt auf Grund seiner Untersuchungen an Trockenpräparaten, dass es gleichmässig in der Zelle verteilt sei, in der Leberzelle mit dem hyalinen Paraplasma verbunden, ebenso wie es auch in der Muskelfaser nur in der interfibrillären Kittsubstanz sich findet. Erst nach dem Tode, wenn das Protoplasma und die noch zäh flüssigen Substanzen in Form von Kugeln ausgepresst werden, bilden sich die Körner-, Kugel- und Schollenformen aus, unter denen uns das Glykogen erscheint. Es ist aus diesem Grunde auch stets an einen besonderen Glykogenträger gebunden und tritt nie allein für sich auf. Marchand [2]) dagegen bestreitet Ehrlichs Angabe,

[1]) Über Glykogen in normalen und pathologischen geschichteten Epithelien. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften 1880. S. 648.

[2]) Geschwulst aus quergestreiften Muskelfasern mit ungewöhnlichem Gehalt an Glykogen. Virch. Arch. Bd. 100.

dass das Glykogen im frischen Zustande nie in Form von Tröpfchen auftrete. Langhans (6) kommt zu keinem bestimmten Urteil; zwar fand er es, auch wenn ihm die Gewebsstückchen noch während der Operation zur Untersuchung übergeben wurden, schon zum grössten Teil in scharf abgesetzten Formen; aber er glaubt nicht in der Lage gewesen zu sein, frisch genug die Untersuchung vorzunehmen. Eine gewisse Stütze für Ehrlichs Anschauung sieht er darin, dass oft das Glykogen im erhärteten Präparat dort gefunden wird, wo es vermöge seiner Schwere im Momente der Härtung gelegen hatte. Ich selbst glaube auf Grund zahlreicher Untersuchungen, dass Ehrlichs Ansicht für die überwiegende Mehrzahl der Fälle richtig ist; sowohl in der Leber, wie in den weissen Blutkörperchen, in den Knorpel- und Epithelzellen, auch in vielen Geschwulstzellen findet man es bei frischer Untersuchung gleichmässig verteilt; die Braunfärbung durch Jod ist diffus, Körnchen und Kugeln werden nicht sichtbar. Nur eine sichere Ausnahme habe ich beobachtet, nämlich in den granulierten Leukocyten des Eiters; hier sah man immer von vornherein kleine Kügelchen, welche die Glykogenreaktion gaben, also wohl Glykogen enthaltende Zellgranula waren. — Auf die übrigen Verhältnisse, die mikrochemischen Reaktionen und die tinktoriellen Eigenschaften, sei erst weiter unten näher eingegangen.

Unter pathologischen Verhältnissen tritt das Glykogen unter folgenden Bedingungen auf:

1. Im Blute bei Vermehrung des Zucker- und Peptongehaltes extracellulär und intracellulär (Gabritschewsky (3)).
2. In weissen Blutkörperchen bei Eiterungen und Entzündungen (Ehrlich (2)).
3. In den Nierenepithelien bei Diabetes (Ehrlich).
4. In echten Neoplasmen (Langhans (6)).

ad. 1. Während im normalen Blute mikrochemisch (durch die Jodreaktion) nur das extracelluläre Glykogen nachweisbar ist (Gabritschewsky) oder doch an den mehrkernigen Leukocyten des Hundeblutes nur eine sehr schwache Glykogenreaktion ausnahmsweise erhalten wird (Trambusti (11)), kann unter pathologischen Zuständen der Glykogengehalt des Blutes erheblich gesteigert werden. Nach Gabritschewsky (3) steigt bei Diabetes mellitus, wenn der Zuckergehalt des Blutes um das Doppelte vermehrt ist, der extracelluläre Glykogengehalt um das 2—3fache der Norm und auch innerhalb einiger Leukocyten tritt bereits deutlich die Jodreaktion ein. Ebenso gelingt es durch Fütterung oder intraperitoneale Einverleibung von Kohlehydraten und Pepton bei Meerschweinchen den Glykogengehalt der Leukocyten bedeutend zu erhöhen. Auch beim Menschen fand er in 2 Fällen von Leukämie in mehrkernigen Leukocyten Glykogen. Czerny (1)

stellte zunächst fest, dass bei gesunden Kindern die Leukocyten des strömenden Blutes kein Glykogen enthalten. Bei krankhaften Prozessen verschiedenster Art trat aber bald die Glykogenreaktion an den weissen Blutkörperchen ein. Besonders bei atrophischen und anämischen Kindern, die an den Folgen chronischer Magen-Darmkatarrhe litten, fanden sich stets glykogenhaltige Leukocyten und zwar um so reichlicher, je weiter vorgeschritten der atrophische Zustand war; dasselbe fand sich bei kachektischen Zuständen infolge von chronischer Lungen- und Knochentuberkulose, sowie bei Kindern, die an langdauernden Respirationsstörungen litten und endlich bei den meisten Erkrankungen, die mit entzündlicher Leukocytose einhergehen. — Auch experimentell konnte Czerny bei Hunden unter ähnlichen Bedingungen das Auftreten von glykogenhaltigen Leukocyten beobachten. Schon bei einfacher Abkühlung erschienen derartige Blutkörperchen im Blute, aber erst, wenn die Temperatur wieder anstieg; Respirationsstörungen, Anämie und Eiterungen hatten den gleichen Effekt wie beim Menschen; doch wirkte nicht jede Gewebsläsion derartig; denn bei Phosphorvergiftung mit hochgradigen Verfettungsvorgängen blieben die Leukocyten unverändert. Auch Trambusti (11) konnte bei Hunden eine starke Zunahme des Glykogengehaltes nachweisen nach Exstirpation des Plexus coeliacus.

ad 2. Bei Eiterungen und Entzündungen hat zuerst Ehrlich (2) Glykogen in den ausgewanderten weissen Blutkörperchen gefunden und zwar bei Pneumonie, im eitrigen Sputum von Phthisikern, bei frischer Pleuritis, pyämischen Abscessen, Gelenksentzündungen, Gonorrhoe, im eitrigen Harn bei Nephritis chronica, bei Erysipel etc. Diese Beobachtungen sind ziemlich allgemein bestätigt worden; Czerny hat besonders für die Terpentineiterung beim Hunde den grossen und konstanten Glykogengehalt der Eiterzellen hervorgehoben und es wahrscheinlich gemacht, dass die Blutkörperchen sich erst im Eiterherde mit Glykogen beladen und dann ins Blut zurückwandern. Ehrlich fand weiter, dass bei Pneumonieen der Glykogengehalt der Leukocyten schon nach einigen Tagen schwindet und glaubt daher, dass nach einiger Zeit, wenn das Exsudat sich abgesetzt hat, das Glykogen wieder schwindet und Langhans (6) will es so erklären, dass in den Leukocyten von Tuberkeln und Gummaten Glykogen stets vermisst wird; da eben die Infiltrationen, die wir in den exstirpierten tuberkulösen oder syphilitischen Herden zu sehen bekommen, nicht mehr ganz frisch sind. Auch ich (7) habe die Beobachtung von Langhans, dass in tuberkulösen und gummösen Bildungen niemals Glykogen nachweisbar ist, in ausgedehnter Weise bestätigen können; ob aber wirklich nur das relativ hohe Alter der entzündlichen Infiltration an dem Fehlen des Glykogens schuld ist, erscheint mir zweifelhaft, nachdem ich auch in frischen Infiltrationen von experimentell erzeugten Tuberkeln Glykogen vermisst habe

(bei Meerschweinchen 4—6 Tage nach der Impfung mit Tuberkelbacillenreinkulturen).

ad 3. Der ebenfalls von Ehrlich (2) zuerst erhobene Befund von glykogenhaltigen Nierenepithelien in den Henleschen Schleifen bei Diabetes ist vielfach bestätigt worden; so von Pisenti und Acri[1]), von Sandmeyer (10), der in einem Falle von Diabetes auf 100 g Niere 0,1158 g Glykogen fand. Auch beim experimentellen Diabetes wurde in den Nieren Glykogen gefunden. Es liegt vorwiegend an der Grenze von Rinde- und Marksubstanz und in den Henleschen Schleifen; die Epithelien erscheinen gequollen, glasig, das Glykogen ist gleichmässig im Zellprotoplasma verteilt. Gerade bei der Niere ist nun die Frage aufgeworfen worden, ob es sich um einen Infiltrations- oder Degenerationsprozess handelt. Ehrlich hat wenigstens die Auffassung, dass sich zu dem Infiltrationsprozess auch ein wirklicher Degenerationsprozess gesellt und Strümpell glaubt, dass die Umbildung des Zuckers in den diabetischen Nieren einer speziellen Funktion der zelligen Elemente zuzuschreiben ist. Dafür würden Versuche von Pisenti sprechen, der in den Nierenepithelien Glykogen nicht finden konnte, wenn er mit Aceton vergifteten Kaninchen Glykogen in die Jugularis einspritzte. Freilich ist dieser Versuch auch noch nicht vollständig beweisend, da nicht nachgewiesen ist, dass bei Kaninchen mit gesunden Nieren das eingespritzte Glykogen in den Epithelien zurückgehalten wird. Da Minkowski (9a) nachgewiesen hat, dass Lävulose bei diabetischen Hunden in Glykogen umgewandelt wird, Dextrose aber nicht, so wäre es denkbar, dass in der Niere zunächst eine Umwandlung des rechtsdrehenden Zuckers in linksdrehenden und dass in den Epithelien die Umwandlung in Glykogen stattfände. Nur wäre dann diese Thätigkeit an sich noch kein Zeichen der Degeneration; es würde sich vielmehr darum handeln, ob durch diese Thätigkeit nicht die Degeneration der Zelle bewirkt wird und ob auch die Protoplasmateile in Glykogen umgewandelt werden. Das letztere scheint in der That der Fall zu sein, denn löst man durch Speichel das Glykogen auf, so erscheinen die Epithelien völlig homogen und leer. Auch Trambusti (11), der nach Exstirpation des Plexus coeliacus Glykogenablagerung in der Niere beobachtete, hält den Prozess für einen degenerativen. Er fand die Glykogenentartung am stärksten in den gewundenen Kanälchen, ferner auch, was beim Menschen nicht beobachtet ist, an den Wandungen kleiner Arterien und Venen in diffuser Weise. Die von ihm für die degenerative Natur des Prozesses angeführten Gründe sind mir allerdings nicht recht klar geworden; denn die bald gleichmässige, bald körnige Verteilung des Glykogens, wie er sie in den Zellen beobachtete, könnte auch bei einer

---

[1]) Pisenti e Acri. Rene diabetico. Atti dell Academia di Med. e Chirurgia. Perugia VII. 1890.

Infiltration zu stande kommen; ganz abgesehen davon, dass, wie oben angedeutet, die körnige Beschaffenheit des Glykogens erst eine postmortale Erscheinung zu sein braucht.

ad 4. Das Vorkommen von Glykogen in Neoplasmen ist wohl zuerst von E. Neumann konstatiert worden, der in seiner Arbeit über die Jodreaktion der Knorpel- und Chordazellen (Arch. f. mikroskop. Anatomie, Band XIV, S. 54) erwähnte, dass auch in den Knorpelzellen der Enchondrome Glykogen, und zwar in vermehrter Menge, vorkommt. Schiele (l. c.) erwähnte Glykogengehalt in den von geschichteten Epithelien ausgehenden Carcinomen und Marchand (l. c.) beschrieb ein Rhabdomyom mit ungewöhnlich grossem Glykogengehalt. Die ausführlichsten Untersuchungen über diesen Gegenstand verdanken wir endlich Langhans (6), der bereits 1887 in seiner Arbeit über die Hodentumoren (in Kochers Krankheiten des Hodens, Deutsche Chirurgie) das nahezu regelmässige Vorkommen von Glykogen in Hodenkrebsen und Adenomen notierte. Er stellte zunächst fest, dass immer nur in einer Minderzahl von Fällen in den Tumoren Glykogen gefunden wird; gerade in den am häufigsten vorkommenden Neubildungen (der Mamma, Haut- und Lymphdrüsen) wird es vermisst; man muss dieses Ergebnis wohl als ein sicheres auffassen, da es sich auf ein grosses Material von wohl über 1000 Tumoren bezieht. Ich selbst habe im grossen und ganzen die gleiche Erfahrung gemacht; denn, wenn ich von den entzündlichen Granulationsgeschwülsten (Tuberkel, Gummata, Leprome, Aktinomykome, Lymphome), in denen niemals weder von Langhans noch von mir Glykogen gefunden wurde, absehe, konnte ich unter 480 Neubildungen[1]) nur 62mal mikrochemisch Glykogen entdecken, wobei nur die Fälle mitgerechnet sind, wo die Tumoren möglichst umgehend nach der Operation zur Untersuchung gelangen konnten. Dabei muss gleich bemerkt werden, dass die Gefahr der postmortalen Zersetzung und Lösung des Glykogens eine sehr verschiedene ist. In Hodenkrebsen scheint es allerdings frühzeitig aufgelöst zu werden, denn Langhans vermisste es nur in solchen Fällen, die von aussen zur Untersuchung eingesandt waren. In Knochensarkomen trat mitunter rasche Auflösung, aber keine Zersetzung ein, in Hodensarkomen, in Enchondromen des Knochens und Knorpelmischgeschwülsten der Parotis und des Hodens hielt es sich dagegen Tage lang unverändert. Nach meinen Erfahrungen tritt eine verhältnismässig rasche Auflösung des Glykogens in den Cylinder-

---

[1]) Darunter allerdings 114 Mammatumoren, 17 Ovarialtumoren und 29 Uterusgeschwülste, die nicht immer frühzeitig genug zur Untersuchung gelangten; ferner 8 Melanosarkome, in denen niemals Glykogen vorkommt, so dass nach Abzug dieser Fälle unter 318 Tumoren 62mal, d. h. in ca. 20% Glykogen gefunden wurde.

epithelien des Uterus und den hiervon ausgehenden Neubildungen auf; in Endometritiden vermisste ich Glykogen oft schon nach wenigen Stunden; ausserordentlich resistent ist es dagegen in den angiosarkomatösen Tumoren der Niere (9), die ich als „hypernephroide“ Tumoren bezeichnet habe; auch in den meisten Plattenepithelkrebsen und vielen Sarkomen ist es selbst noch nach Tagen erhalten; selbst in der Leiche wird es in Myosarkomen der Niere, sowie in Sarkommetastasen nicht angegriffen. — Was nun das Auftreten des Glykogens in den verschiedenartigen Geschwülsten anbetrifft, so konnte zunächst von Langhans festgestellt werden, und meine Erfahrungen stimmen damit völlig überein, dass es in den meisten gutartigen Geschwülsten, vor allem in Fibromen, Lipomen, Myxomen, Osteomen, Angiomen und Leiomyomen regelmässig fehlt; ausserdem findet man es nur ganz ausnahmsweise in den Tumoren der Mamma. — Langhans konnte es dort einmal, ich unter 114 Fällen keinmal finden; vermisst wird es ferner so gut wie regelmässig in den Tumoren des Magen-Darmkanals (Langhans fand 1 mal Glykogen in einem Carcinoma recti) und der Eierstöcke. Ich glaube, dass man auch die Adenome zu denjenigen Tumoren rechnen darf, in denen Glykogen nicht vorkommt. Denn die Hodenadenome, in denen Langhans häufiger Glykogen fand, nehmen eine ganz besondere Stellung ein. Will man eine Einteilung über das Vorkommen des Glykogens in Geschwülsten vornehmen, so kann man folgende Fälle unterscheiden, A. Vorkommen des Glykogens in solchen Tumoren, die von normalerweise Glykogen enthaltenden Zellen ausgehen. B. Vorkommen in Tumoren, die von glykogenfreien Zellen ausgehen. — ad A. Hier kann man wieder 2 Fälle unterscheiden: α) Vermehrung des Glykogengehalts. Sie wird am häufigsten beobachtet in den Rhabdomyomen und Enchondromen. Langhans fand es bald mehr diffus über die ganze Zelle verbreitet und bald nur in einzelnen scharf abgegrenzten rundlichen oder strahlenförmigen Schollen in den Enchondromen der Knochen der Lunge, Parotis, der Knorpelinseln von Hodenadenomen und im Netzknorpel der Aurikularanhänge. β) Verminderung des Glykogengehaltes. Im Verhältnis zu dem Vorkommen des Glykogens in den normalen Zellen findet sich eine Verminderung des Glykogengehalts in den von geschichteten Plattenepithelien und Cylinderepithelien ausgehenden Tumoren. Besonders in den Carcinomen der Haut und des Uterus, wo normalerweise reichlich Glykogen vorkommt, findet sich Glykogen meist nur in geringen Mengen vor; Langhans giebt sogar an, dass es in den Hautcarcinomen mehr in der Umgebung des Krebses, als in den eigentlichen Krebszellen vorkommt. Doch habe ich auch Fälle beobachtet — allerdings nur 2 mal —, wo in den Krebszellen selbst reichlich Glykogen vorhanden war, so dass die Fälle sogar eher zur Kategorie α gerechnet

werden können. Einmal habe ich auch ein Carcinom der Nasenhöhle gesehen mit sehr reichlichem Glykogengehalt. — In den Uteruskrebsen und denen der Portio und Vagina findet sich, wie ich in Übereinstimmung mit Langhans angeben muss, nur sehr wenig Glykogen; in Vaginalcysten, die allerdings nicht eigentlich zu den echten Neoplasmen gehören, fand Langhans dagegen sehr viel Glykogen. In manchen Zellen scheint es auch vorzukommen, dass das Glykogen, das in den normalen Zellen vorhanden war, in den wuchernden völlig schwindet. So z. B. in den Deciduomen des Uterus[1]), in denen ich niemals Glykogen fand, obgleich doch in den Deciduazellen reichlich Glykogen vorkommt (Langhans, Lubarsch). — ad B. Hier kommen hauptsächlich Sarkome und Hodentumoren in Betracht. In den Sarkomen der Haut findet man nur selten Glykogen, ziemlich ausnahmslos dagegen in gewissen Knochensarkomen und Hodentumoren. Langhans erwähnt von letzteren in erster Linie Hodencarcinome und -adenome, während er nur einen Fall von Sarkom untersuchte, in dem der Glykogengehalt übrigens nicht sehr reichlich war. Ich habe dagegen in allen Hodensarkomen mit Ausnahme eines vereiterten Fibrosarkoms Glykogen in geradezu colossalsten Mengen und gleichmässig verteilt gefunden, im ganzen in 5 Fällen. Regelmässig handelte es sich um mehr oder weniger grosszellige Angiosarkome oder wenigstens perivaskuläre Sarkome. Hodenkrebse habe ich dagegen überhaupt nicht zur Untersuchung erhalten; vielleicht ist die Differenz mit Langhans darauf zurückzuführen, dass ich auch solche Tumoren, die deutlich cylindrische Zellen enthalten, als Sarkome bezeichne, wenn sie wie ein Mantel den dünnwandigen Kapillaren aufsitzen. — Unter den Knochenneubildungen sind nach Langhans Beobachtungen besonders diejenigen glykogenreich, welche vom Periost ausgehen. Auch nach meinen Erfahrungen sind es hauptsächlich die perivaskulären Sarkome des Periosts, die Glykogen in grossen Mengen enthalten, in Spindelzellensarkomen habe ich dagegen nie, Langhans nur 1mal Glykogen gefunden. In zweifellos myelogenen Sarkomen mit reichlichem Gehalt an Riesenzellen haben Langhans und ich Glykogen stets vermisst. — Auch Driessen hat in perivaskulären Sarkomen des Knochens — er bezeichnet sie als Endotheliome — sehr reichlich Glykogen nachweisen können. Im Periost kommt normalerweise beim erwachsenen Individuum, wie auch Langhans angiebt, Glykogen nicht vor. — Ganz besonders auffallend ist das Vorkommen von Glykogen in den hypernephroiden Tumoren der Niere, d. h. denjenigen Geschwülsten, die von aberrierten Nebennierenkeimen abzuleiten sind. Sie entsprechen in ihrem Bau am meisten den perivaskulären Sarkomen und sind des-

[1]) Inzwischen habe ich übrigens doch in einer Blasenmole sowohl, wie in einem Placentarpolypen, wenn auch spärlich Glykogen in den Deciduazellen gefunden.

wegen auch von Driessen als Endotheliome, von de Paoli[1]) und Hildebrand[2]) als Angiosarkome bezeichnet worden. Ich habe zuerst nachgewiesen, dass in ihnen so gut wie regelmässig Glykogen in oft ungeheuren Mengen vorkommt und die Beobachtungen von Driessen, Askanazy[3]) und Hildebrand sind Bestätigungen hiervon. — Von anderen Nierentumoren seien hier nur noch die Angaben von Langhans erwähnt, der 1mal in einen Nierenkrebs Glykogen in geringen Mengen fand und ein Fall von mir (9), wo in einem Myoliposarkom der Niere sehr reichlich Glykogen gefunden wurde. Neuerdings habe ich ein ausserordentlich grosses in Form multipler Knoten auftretendes Lipoleyomyosarkom beider Nieren beobachtet, das nur in minimalsten Mengen und zwar diffus im Stroma Glykogen enthielt (doch war die Geschwulst von aussen eingesandt, kam also nicht ganz frisch zur Untersuchung). — Weiter gehört hierher noch eine Beobachtung von mir (7). In einem Carcinom der Highmorshöhle fand sich Glykogen in ganz ungeheuren Mengen vor, obgleich doch im Schleimhautepithel normalerweise kein Glykogen vorkommt. —

Welche Bedeutung kommt nun dem Glykogen in diesen verschiedenen pathologischen Zuständen zu? Die Beantwortung dieser Frage würde erleichtert sein, wenn wir die Entstehung des Glykogens successive verfolgen könnten und darüber aufgeklärt wären, ob das, was wir als Glykogen bezeichnen, überhaupt als ein einheitlicher Körper zu bezeichnen ist. Die bisher vorliegenden Arbeiten gestatten nach dieser Richtung kein klares Urteil. Zwar wissen wir, dass Glykogen sowohl aus Kohlehydraten im Körper gebildet werden kann, wie aus Eiweisskörpern. Die Versuche Minkowskis (9a) zeigten, dass selbst im diabetischen Körper Glykogen aus linksdrehenden Zuckerarten gebildet wird, und die Versuche Gabritschewskys ergaben das Resultat, dass sowohl bei Zuführung von Kohlehydraten, wie bei Peptoneinführung in den weissen Blutkörperchen Glykogen auftritt. Aber die successive Art der Umwandlung und namentlich die Frage, ob es Zwischenstufen zwischen dem Glykogen und diesen Bildungsstoffen giebt, ist noch nicht geklärt. Ehrlich (2) hat allerdings angegeben, dass man neben den Glykogenkörnern und -tropfen gleichartige glänzende Gebilde in und zwischen den Zellen antreffen kann, welche auf Jodzusatz nur gelb oder gelblichbraun werden, und ich selbst (7, 9) habe eine Reihe von Thatsachen gesammelt, welche für den allmählichen Übergang von Protoplasmamassen in Glykogen angeführt werden können.

---

1) de Paoli, Beiträge zur Kenntnis der primären Angiosarkome der Niere. Zieglers Beiträge. Bd. 8.

2) Hildebrand. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 47.

3) Askanazy, Die bösartigen Geschwülste der in der Niere eingeschlossenen Nebennierenkeime. Zieglers Beitr. Bd. 14. S. 33.

Diese Beobachtungen, die unten noch näher angeführt werden sollen, sind aber allein nicht beweisend genug, so lange es nicht experimentell gelingt, gleiche Übergänge nachzuweisen, und das ist mir wenigstens, trotz ziemlich umfangreicher Versuche, bis jetzt nicht mit Sicherheit gelungen. Nachdem ich nämlich im Gegensatz zu allen bisherigen Untersuchern gefunden hatte, dass es gelingt das Glykogen in bestimmter Weise zu färben (mit einer Modifikation der Weigertschen Fibrinmethode und wässerigen oder alkoholischen Jodhämatoxylinlösungen), hegte ich die Hoffnung, dass es gelingen würde durch diese Methoden, welche eine bequeme und klare Untersuchung auch mit den stärksten Systemen gestatten, die etwaigen Übergangsformen des Glykogens nachzuweisen. Aber es ist das bis jetzt noch nicht in deutlicher Weise gelungen; namentlich habe ich bei Experimenten an Hunden und Meerschweinchen noch nicht übereinstimmende Ergebnisse erhalten, ob die eine Färbung eher auftritt, wie die andere. Freilich schien es bei einigen Versuchen an Hunden (Terpentineiterung), dass die Gentianaviolettfärbung in den Leukocyten eher eintrat, als die Jodreaktion; aber dieses Verhalten war nicht konstant, so dass zum mindesten noch weitere, variierte und zahlreichere Versuche zur Entscheidung herangezogen werden müssen. Die Beobachtungen an menschlichem und tierischem Material sprechen freilich für solche Übergangsstufen und ich will hier nur anführen, dass ich mehrmals — so in einem Carcinom der Highmorshöhle, in einem Fall von Zungensyphilis und in gekörnten Zellen der Froschniere — Körner nebeneinander gefunden habe, die in ihren färberischen Reaktionen übereinstimmten, mikrochemisch aber — im Verhalten zum Speichel — gewisse Unterschiede darboten. — Ebensowenig, wie die vorhergehende Frage ist die zweite zu beantworten, ob es verschiedene Arten von Glykogen giebt. Was nach dieser Richtung angeführt werden kann, ist 1. die verschiedene Löslichkeit des Glykogens im Wasser, 2. das verschiedene tinktorielle Verhalten. Dabei muss selbstverständlich vorausgeschickt werden, dass neben dem Verhalten zum Jod und den Färbungen ausschlaggebend für die Glykogennatur das Verhalten zum Speichel ist, durch den Glykogen mehr oder weniger rasch, aber sicher aufgelöst wird. — Was die Löslichkeit des Glykogens im Wasser anbetrifft, so haben schon Ehrlich (2), Schiele und Langhans (6) gewisse Unterschiede angegeben. Leicht löslich im Wasser ist das Glykogen der Leber, der diabetischen Niere, der Eiterkörper, der Knochensarkome und Hodentumoren, sowie der Muskeln; schwer löslich dagegen ist das Knorpelglykogen und das der geschichteten Epithelien, das Ehrlich geradezu als unlöslich bezeichnet. Doch bemerkt Langhans, dass auch das Glykogen der Epithelien mitunter leicht löslich sein kann und ich kann das bestätigen; besonders habe ich in einem Falle von Carcinom der Highmorshöhle sehr

leicht lösliches Glykogen gefunden; auch in der Placenta ist die Löslichkeit des Glykogens verschieden; in den Deciduazellen schwer löslich, im Amnion dagegen leicht löslich. Ähnliche Unterschiede in der Löslichkeit finden sich auch in gleichartigen Tumoren vor; so war in den hypernephroiden Tumoren die Niere das Glykogen bald sehr leicht, bald sehr schwer in Wasser löslich. Aber diese Beobachtungen beweisen noch keineswegs, dass es sich um verschiedene Abarten von Glykogen handelt, denn es kann die verschiedene Löslichkeit auch auf der verschiedenen festen Verbindung zwischen dem Glykogen und Glykogenträger beruhen. Zudem muss noch bemerkt werden, dass es sich in vielen Fällen gar nicht um eine besondere Löslichkeit des reinen Glykogens, sondern um die leichte Löslichkeit der Jodverbindung des Glykogens, handelt, d. h. erst nach Anstellung der Jodreaktion tritt die grosse Löslichkeit in Erscheinung. Wichtiger sind schon die von mir gemachten Beobachtungen, wonach auch bei dem rein dargestellten Glykogen verschiedener Herkunft verschieden grosse Löslichkeit in Wasser besteht. So war z. B. rein dargestelltes Glykogen aus der Froschleber weniger leicht löslich, wie solches aus der Kaninchenleber, und dem ausserordentlich leicht löslichen Glykogen aus dem oben erwähnten Highmorshöhlencarcinom konnte sehr schwer lösliches aus einem Schilddrüsensarkom entgegengestellt werden. Aber auch das genügt noch nicht, um einen chemischen Unterschied der verschiedenen Glykogene festzustellen; da eben doch schliesslich das rein dargestellte Glykogen stets in Wasser löslich war, konnte die geringere oder grössere Löslichkeit auch auf physikalischen Verhältnissen beruhen, um so mehr, da die Reindarstellung des Glykogens nicht regelmässig nach einer und derselben Methode erfolgt war. — Das verschiedene Verhalten des Glykogens zu den von mir angegebenen Färbungsmethoden beruht in manchen Fällen zweifellos auf der verschiedenen Wasserlöslichkeit; so gelang z. B. an dem so leicht löslichen Glykogen des Highmorshöhlencarcinoms nur die Färbung mit alkoholischem Jodhämatoxylin und auch in der Kaninchenplacenta wurden die leicht löslichen Glykogenschollen bei Färbung mit wässeriger Jodhämatoxylinlösung gelöst, während andere Partieen sehr gut gefärbt wurden. In anderen Fällen dagegen kann das differente Verhalten nicht auf diese Weise erklärt werden; so versagt z. B. in den hypernephroiden Tumoren, trotz sehr geringer Löslichkeit des Glykogens, stets die Jodhämatoxylinreaktion. Noch wichtiger ist es, das auch das rein dargestellte Glykogen sich zu den verschiedenen Färbungen verschieden verhält unabhängig von seiner Löslichkeit, so dass in der That daraus Argumente für eine nicht vollkommene Einheitlichkeit des Glykogens genommen werden können. Auch noch andere Beobachtungen gehören hierher. Bütschli hat in Gregarinen einen sich mit Jod bräunenden Körper gefunden, den

er anfangs für Amyloid hielt, dann aber als Paraglykogen bezeichnete, weil die chemischen Reaktionen es dem Glykogen näher stellten, als dem Amyloid. Ich (7) habe an den Coccidien der Kaninchenleber gezeigt, dass das Protoplasma sowohl die Jodreaktion giebt, als auch die Gentianafärbung und die Färbung der Russelschen Fuchsinkörper annimmt; bei der Reindarstellung wurde dann auch ein Körper in Pulverform gewonnen, der durch verdünnte Schwefelsäure in Zucker übergeführt wurde, aber keine deutliche Jodreaktion mehr gab, also dem Achrooglykogen Landwehrs nahe steht. Czerny (1) endlich hat sogar angegeben, dass das Glykogen in den weissen Blutkörperchen bei Terpentineiterung auch die Amyloidreaktionen (Jodschwefelsäure- und Methylviolettreaktion) gäbe und als eine Vorstufe des Amyloids betrachtet werden müsse, weil an die Terpentineiterung bei Hunden nach 9—11 Wochen amyloide Degeneration der Milz anschloss. — Ich (9) habe angeführt, dass es Fälle giebt, in denen die Russelschen Fuchsinkörper, sich dadurch dem Glykogen nähern, dass sie bei Vorbehandlung mit Speichel ihre Färbbarkeit nur im verringerten Masse behalten oder sogar gänzlich einbüssen oder endlich sich sogar durch den positiven Ausfall der Jodreaktion und dem Verhalten zum Speichel als echtes Glykogen erweisen. Hierfür wurden namentlich gewisse gekörnte Bindegewebszellen in den Nieren einiger Winterfrösche angeführt, deren Granula 1. die Jodglykogenreaktion, 2. meine Gentiana- und Jodhämatoxylinreaktion, 3. die Russelsche Färbung gaben. Dabei fiel auf, dass die Färbung niemals ganz gleichmässig war, sondern neben braungelben bis dunkelrotbraunen Körnern hellgelbe, und neben blauen und roten (bei der Gentiana- und Fuchsinfärbung) blassere und ganz ungefärbte auftraten. In Wasser waren die Gebilde nicht löslich, wohl aber in Speichel, bis ich in tieferen Partieen auch auf solche im übrigen sich völlig gleichartig verhaltende Körner stiess, die auch im Speichel nicht mehr löslich waren und sowohl die Jodschwefelsäure-Amyloid-, wie die Gentianaamyloidreaktion annahmen. — Durch diese Beobachtungen wird die Frage angeregt, ob nicht gewisse Übergänge von den als Russelschen Körper bezeichneten Eiweisskörpern zum Glykogen und von dort zum Amyloid bestehen. Freilich muss dabei immer von neuem betont werden, dass die Übereinstimmung bei gewissen Färbungen nicht eine chemische Identität oder auch nur Verwandtschaft beweist, sondern dass nur neben der übereinstimmenden oder ähnlichen mikrochemischen Reaktion die gleiche Färbbarkeit ins Gewicht fällt. Nun harren aber besonders die Angaben Czernys über die Natur des in den Leukocyten bei Terpentineiterung auftretenden Stoffes und seine Beziehungen zum Amyloid noch der Bestätigung. Ich selbst (9) habe bei gleichen Versuchen an den weissen Blutkörpern zwar die Jod- und meine Gentianareaktion, niemals aber die Amyloidreak-

tionen erhalten, ebenso wenig, wie ich bei fortgesetzter Terpentineiterung selbst nach 14—16 Wochen, bei Hunden jemals amyloide Degeneration beobachtet habe. — Aber selbst wenn sich die Beobachtungen von Czerny öfter bestätigen sollten und meine Beobachtungen durch reichlicheres Material ergänzt würden, ginge es noch nicht an, anzunehmen, dass man es mit verschiedenen Entwickelungsstufen eines chemisch wohl charakterisierten Körpers zu thun hat; es wäre vielmehr wahrscheinlicher, dass es sich überhaupt nicht um einen einzigen Körper, sondern um Verbindungen verschiedener Stoffe handelt. Man würde dann die Beziehungen des Glykogens zu gewissen Protoplasmakugeln dahin deuten müssen, dass es sich in ihnen ablagert und eine mehr oder weniger feste Verbindung mit ihnen eingeht; während die Beziehungen zum Amyloid so aufzufassen wären, dass bei ganz fester Verbindung gewisser Eiweisskörper mit dem Glykogen die von uns als Amyloid bezeichnete Modifikation entsteht. —

Welche Bedeutung das Auftreten des Glykogens unter krankhaften Verhältnissen besitzt, ist nun freilich damit noch nicht festgestellt. Für die Geschwülste hat Langhans einige Punkte berührt. welche die Bedingungen, unter denen das Glykogen sich findet, betreffen. Dem Alter misst er nur insoweit Bedeutung zu, als die Geschwülste des Greisenalters wenig oder kein Glykogen enthalten, während die glykogenreichsten Tumoren — Hodentumoren und Knochensarkome — mehr dem jugendlichen und reiferen Alter eigentümlich sind; doch bilden die hypernephroiden Tumoren der Niere hiervon sicher eine Ausnahme, als hier gerade das höhere Alter bevorzugt wird. Unter 11 Fällen von Driessen, Askanazy und mir waren je ein Fall im Alter von 50, 52, 57, 59, 64, 73 und 79 Jahren, 2 im Alter von 54, und nur je 1 Fall im Alter von 34 und 40 Jahren. Ein Einfluss des allgemeinen Ernährungszustandes und der Zusammensetzung der Nahrung konnte ebensowenig festgestellt werden. — Unmöglich ist es ferner, das Auftreten des Glykogens lediglich als den Ausdruck einer regen Proliferation zu betrachten, wozu besonders Klebs (4) geneigt ist, der das Auftreten des Glykogens in wuchernden Zellen dem Glykogenbefund in embryonalen Geweben an die Seite stellt. Denn sowohl die meisten Carcinome, wie Sarkome, mit zum Teil enormer Wachstumsenergie entbehren völlig des Glykogens; während ein Teil der glykogenreichsten Tumoren, wie die hypernephroiden Nierentumoren und Knochensarkome, keineswegs sich durch übertrieben rasche und üppige Proliferation auszeichnen. Es haben dann weiter Langhans und Askanazy die Vermutung ausgesprochen, dass es nicht unmöglich sei, dass gerade die an embryonale Keime sich anschliessenden Tumoren besonders reich an Glykogen wären; und ich habe mich dem angeschlossen und bin geneigt ge-

wesen, in dem Vorhandensein des Glykogens, wenn man von den Tumoren absieht, die von glykogenhaltigen geschichteten Epithelien ausgehen, geradezu den Ausdruck der embryonalen Abstammung der Geschwülste zu finden. Allein damit ist die Sache noch nicht erschöpft und vor allem ist nicht der umgekehrte Schluss gerechfertigt, dass alle von embryonalen Keimen ausgehenden Neoplasmen glykogenhaltig sein müssten; denn dagegen sprechen 1. alle melanotischen Neubildungen, 2. die angebornen Angiome, welche niemals Glykogen enthalten. Andererseits würde ja auch diese Erklärung keine Anwendung finden können in den Fällen, wo wir bei Entzündungen und Eiterungen, bei Nekrosen, z. B. in Herzinfarkten (Ehrlich) Glykogen antreffen. Hier weist vielmehr alles darauf hin — und auch die experimentellen Untersuchungen Gabritschewskys und Czernys sprechen dafür —, dass der verstärkte Gewebs- insbesondere der Eiweisszerfall die Ursache der Glykogenbildung ist und hierfür würde sich auch die Beobachtung von mir verwenden lassen, dass im leukämischen Knochenmarke neben anderen Zerfallsprodukten Glykogen vorkommt. Man könnte deswegen weiter fragen, ob nicht auch bei den Geschwülsten der neben der Gewebsproliferation wohl niemals fehlende Gewebszerfall Ursache der Glykogenbildung ist; allein hiergegen spricht die Thatsache, dass gerade dort, wo der stärkste Zerfall in Geschwülsten ist, Glykogen völlig fehlt; ferner auch die Beobachtung, dass auch in ganz jungen noch nicht zerfallenden Metastasen glykogenreicher Tumoren Glykogen reichlich vorhanden ist, gleichviel in welchem Organe die Metastase sitzt. Daraus ergiebt sich, dass die Glykogenbildung auf einer spezifischen Thätigkeit der Geschwulstzelle beruht, welche allerdings von allgemeinen Faktoren beeinflusst werden kann; wofür die Beobachtung Askanazys spricht, dass mit zunehmender Kachexie in dem Recidive des von ihm untersuchten Nierentumors das Glykogen schwand. — Es erscheint aus allen diesen Gründen erlaubt, folgende Hypothesen über die Bedeutung des Glykogens unter pathologischen Bedingungen aufzustellen.

1. Das Auftreten des Glykogens bei Entzündungen, Eiterungen, Nekrosen etc. ist durch einen gesteigerten Gewebszerfall bedingt.

2. Das Vorkommen von Glykogen in Neoplasmen, die nicht von glykogenhaltigen Epithelien abstammen, weist auf die embryonale Abstammung derselben hin und ist der Ausdruck eines veränderten und gesteigerten Stoffwechsels der Zellen.

E.

Die albuminösen Degenerationen.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Der Begriff der albuminösen Degeneration ist von Klebs (Handbuch der allgem. Pathologie Nr. II S. 100) eingeführt worden. Er versteht darunter solche Ernährungsstörungen, bei denen unlösliche Eiweisskörper in den Geweben abgelagert werden unter mehr oder weniger grossen Funktionsstörungen. Er unterscheidet dabei drei Fälle: 1. Die celluläre oder protoplasmatische Degeneration — lebendes Eiweiss wird in totes verwandelt. Prozesse, welche der Nekrose nahestehen. 2. Exsudative albuminöse Degeneraton. Cirkulierendes Eiweiss wird durch eine Art von Koagulation in ungelöstes umgewandelt und von den Cirkulationsbahnen aus innerhalb von Zellen und Zellprodukten abgelagert, wobei die Ablagerungsstätten sich passiv verhalten. 3. Sekretorische Form der albuminösen Degeneration. Die Zufuhr der ungelösten Eiweissstoffe geschieht unter Einfluss von Drüsenzellen. — Diese Einteilung, welche vom Standpunkt des Verständnisses der Vorgänge aus entschieden Vorteile bietet, hat insofern Nachteile, als man sehr eng zusammengehörige Prozesse auseinanderreissen müsste — wie man z. B. hiernach sowohl bei der schleimigen, als hyalinen Degeneration einzelne Teile unter die 2., andere unter die 3. Kategorie zu stellen gezwungen wäre. Klebs behält daher auch selbst in der speziellen Auseinandersetzung die bisherigen Einteilungen bei und auch im folgenden soll dies geschehen. Nur möchte ich der Besprechung der mucinösen, kolloiden, hyalinen und amyloiden Degeneration ein Kapitel vorausschicken, in dem zwei Bildungen besprochen werden, welche unter die gewöhnlichen Kategorieen nur schwer unterzubringen sind, am meisten aber noch dem sekretorischen oder degenerativen intracellulär gebildeten Hyalin (Kolloid) entsprechen.

α) Die Russelschen Fuchsinkörperchen und die Corpora amylacea.

Litteratur.

1. Fox, W., Medical chirurgical Transactions. Bd. XLI. S. 361.
1a. Goldmann, Beitrag zur Lehre von malignen Lymphom. Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. III. S. 665.
2. Klebs, Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. II.
3. Klien, Über die Beziehungen der Russelschen Fuchsinkörperchen zu den Altmannschen Zellgranulis. Zieglers Beiträge. Bd. XI. S. 125.
4. Lubarsch, Über das Vorkommen und die Bedeutung des Glykogens in normalen und pathol. Bildungen. Verhandl. der naturforschenden Gesellschaft in Rostock 1892.

5. Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Arch. Bd. 135. S. 149.
6. May, Zur pathologischen Anatomie des menschlichen Magens. Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München. 1890. Bd. 5, 6.
7. Niehus, Beitrag zur Pathologie der Cavernitis chronica. Virch. Arch. Bd. 118. S. 161.
8. Posner, Studien über Steinbildung II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. S. 144.
9. Raum, Über granuläre Einschlüsse in Geschwulstzellen. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 39. Heft 1. S. 137.
10. Redlich, Die Amyloidkörperchen des Nervensystems. Jahrbücher f. Psychiatrie. Bd. 10. Heft 1.
11. Russel, An adress on a characteristic Organism of Carcinoma. Brit. med. journ. 1890. p. 1356.
12. Sachs, Zur Kenntnis der Magendrüsen bei krankhaften Zuständen. Inaug.-Dissertation. Breslau 1886.
13. Seifert, Über Russelsche Fuchsinkörperchen. Sitzungsberichte der Würzburger physikal.-med. Gesellschaft. V. Sitzung. 3. März 1894. Sonderabdruck.
14. Siegert, Untersuchungen über die „Corpora amylacea sive amyloidea". Virch. Arch. Bd. 129. S. 513.
15. Touton, Ein durch Arsen geheilter Fall von sogenannter allgemeiner Hautsarkomatose auf leukämischer oder pseudoleukämischer Grundlage. Protozoenähnliche Gebilde (Russelsche Körperchen) in den Hauttumoren. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 2 u. 3. Sonderabdruck.
16. Derselbe, Über Russelsche Fuchsinkörperchen und Goldmannsche Kugelzellen. Virch. Arch. Bd. 132. S. 427.
17. Derselbe, Demonstration von Gregarinenpräparaten und solchen von Russelschen Körperchen. Sonderabdruck aus den Verhandlungen des IV. deutschen Dermatologen-Kongresses.
18. Wichmann, Die Amyloiderkrankung. Zieglers Beiträge. Bd. 13. S. 534.

Die Russelschen Fuchsinkörperchen, die im Jahre 1890 von Russel als Sprosspilze und Erreger der Krebsbildung beschrieben wurden, haben das Schicksal gehabt, mehrfach entdeckt zu werden. Prof. Langhans hat mich vor 2 Jahren brieflich darauf aufmerksam gemacht, dass eine genaue Beschreibung der Fuchsinkörperchen sich bereits in der Arbeit seines Schülers Niehus über die Cavernitis chronica findet. Hier wird zugleich auf eine Arbeit von Sachs hingewiesen, welcher im Bindegewebe der Magenschleimhaut namentlich in den oberen Schichten, in Spalten und Lücken des Gewebes glänzende, rundliche und gebuckelte Körperchen auffand, die, nach der Beschreibung zu urteilen, mit den Fuchsinkörperchen identisch sein müssen. Dieselben Gebilde sind bereits früher, wie ich einer Notiz v. Recklinghausens (Allgem. Pathologie des Kreislaufs, S. 411) entnehme, von William Fox (1) als Hyalinkugeln in dem Bindegewebe der verdickten Magenschleimhaut gesehen worden. Mir selbst waren die glänzenden, nach der Gramschen und Weigertschen Methode färbbaren Gebilde bereits seit 1887 aufgefallen und ich habe sie auch in meiner Arbeit „Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität" auf Seite 116 kurz beschrieben, da ich ihnen besonders häufig

in den Nieren von an Milzbrand verstorbenen Mäusen begegnet war. Endlich hat noch Goldmann (1a), dem vielleicht die Mitteilungen von Russel entgangen waren, in einem Falle von malignem Lymphom Gebilde beschrieben, die er als „Kugelzellen" beschreibt, da er neben stark acidophilen Kugeln im Protoplasma Kerne nachweisen konnte. Wenn wir zunächst von diesen Befunden absehen, müssen wir die Fuchsinkörperchen folgendermassen charakterisieren: Es handelt sich um völlig homogene, runde Körperchen verschiedenster Grösse, welche meist frei zwischen den Zellen liegen. Nach Klien (3) haben die kleinsten einen Durchmesser von etwa 0,5, die grössten einen solchen von circa 20 Mikren. Niehus (7) giebt einen Durchmesser von 1 bis 12 μ an, Touton (16) erwähnt Kugeln bis zu 25 μ Grösse, May (6), Seifert (13) machen keine Grössenangaben, ebensowenig Goldmann (1a) und Raum (9), aus dessen Abbildungen aber hervorgeht, dass sie nur die mittelgrossen Gebilde von der Grösse eines roten Blutkörperchens gesehen haben. Sie besitzen fast immer einen bedeutenden Glanz und namentlich im Wasser untersucht haben sie eine gewisse Ähnlichkeit mit Fetttropfen. Die grössten liegen einzeln zwischen den Gewebszellen, die kleineren dagegen in Gruppen von 6—8, 10, 20—30, ja mehr Individuen (Klien, Niehus, Touton, Lubarsch). Tinktoriell sind sie dadurch charakterisiert, dass sie sich sowohl nach der Gram-Weigertschen Gentianamethode, wie nach der Russelschen (Karbolsäurefuchsin, 1 % Karbolsäurejodgrün) intensiv färben, und ferner eine besondere Affinität zu sauren Anilinfarbstoffen zeigen, so dass sie bei Anwendung der Ehrlich-Biondischen und Bergonzinischen Triacidlösung, sowie der van Giesonschen Färbung durch Säurefuchsin intensiv gefärbt werden. Touton (16) giebt allerdings für die geringe Anzahl der von ihm untersuchten Fälle an, dass hierbei die Pikrinsäurefärbung überwiegt, Seifert erwähnt mit Recht, dass die van Giesonsche Methode nicht immer ganz gleichmässige Färbung ergab; auch ich kann das bestätigen, muss aber hinzufügen, dass die Differenzen wohl davon abhängen, dass die Zusammensetzung der Lösung keine konstante ist. Übrigens kommt es auch bei Anwendung der Triacidlösungen vor, dass einzelne Körperchen nicht durch Säurefuchsin, sondern durch Orange gefärbt werden, wie überhaupt auch bei Anwendung der Gramschen und der Russelschen Methode mannigfache Verschiedenheiten in der Intensität der Färbung auftreten. Von anderen Tinktionen sei noch hervorgehoben, dass nach den Angaben von Sachs (12) und Niehus (7) bei den eigentümlichen Gebilden der Magenschleimhaut durch Färbung mit Hämatoxylin-Kalibichromicum nach Heidenhain eine Schwarzfärbung eintritt. Die Färbungen mit anderen Farbstoffen, namentlich mit Kernfarbstoffen, sind sehr inkonstant; Seifert erwähnt, dass sie durch Boraxkarmin schwach gefärbt

werden, was ich bestätigen kann. Eine Kontroverse besteht darüber, ob die Gebilde eine besondere Hülle besitzen. Klien beschreibt um die Körperchen herum einen lichten Hof, der nicht nur die einzelnen Körperchen umgiebt, sondern auch bei den aus kleinen Körperchen bestehenden Gruppen und Haufen vorhanden ist; und auch Niehus beschreibt einen glashellen, glänzenden Saum, der bei den Kugeln mittlerer Grösse von 4.5—7 μ Durchmesser eine Breite von 1 μ erreicht und sich gegen das gefärbte Innere der Kugel ziemlich scharf absetzt. Touton bestreitet dagegen das Vorhandensein eines derartigen Hofes und meint, dass dort, wo zwischen Zellprotoplasmen und den Kugeln ein lichter Ring vorhanden ist, es sich um eine Retraktionserscheinung postmortalen Ursprungs durch die Alkoholhärtung handelt. Toutons Ansicht ist nur dadurch erklärlich, dass er die eigentlichen frei liegenden, nicht in Zellen eingeschlossenen Fuchsinkörperchen, wie seine Abbildungen und Beschreibungen ergeben, gar nicht zu Gesicht bekommen hat. Bei den Gebilden, die Russel (11) in erster Linie im Auge gehabt hat, kann man sich oft von dem Vorhandensein eines derartigen Hofes überzeugen, der auch im ungefärbten Präparat bei Untersuchung im Wasser als ein stärker konturierter Ring auffällt. Dass der Hof nicht ein Artefakt (durch Alkoholhärtung) ist, geht auch daraus hervor, dass er sich auch in solchen Präparaten nachweisen lässt, die in Müllerscher oder Zenkerscher Lösung, Sublimat oder Formalin gehärtet sind. Was endlich die Gestalt anbetrifft, so stimmen alle Untersucher darin überein, dass die Hauptform die Kugelform ist; nur Sachs giebt an, dass sie gebuckelt sind und wie eine dicht behangene Traube aussehen können, Touton (16, 17) beschreibt auch längliche und elliptische Formen; May (6), dessen Befunde, wie weiter unten erörtert werden soll, ebenfalls hierher gehören, schildert sie als teils kreisrunde, teils ovale oder längs gestaltete, homogene, mattglänzende Gebilde. Wenn man ein Urteil darüber gewinnen will, ob die von verschiedenen Autoren beschriebenen und nicht direkt als Russelsche Körper bezeichneten Gebilde zusammengehören oder doch wenigstens nahe mit einander verwandt sind, so ergiebt sich zunächst ein bereits vorhin angedeuteter Unterschied; ein Teil der Autoren (Goldmann, May, Touton, Seifert) beschreibt nur die in Zellen eingeschlossenen Kugeln, die eigentlichen Goldmannschen Kugelzellen, ein anderer Teil dagegen (Sachs, Niehus, Lubarsch, Russel, Klien) berichtet in erster Linie über frei, nicht sicher in Zellen eingeschlossene Gebilde. Freilich hat auf der einen Seite Seifert (13) ein Freiwerden der Kugeln durch Bersten der Zellmembran beschrieben und auf der anderen Seite glaubt Klien (3) auch einen Teil der Kugeln, an denen von Zellbestandteilen nichts mehr erkannt werden kann, als intracelluläre Gebilde auffassen zu müssen, indem er die Fettzellen zum Vergleich heranzieht. Sachs, welcher

allerdings auch Zellbestandteile in seinen Schollen der Magenschleimhaut nachwies, glaubt, dass die Kerne und Zellfragmente von eingewanderten Leukocyten herrühren und May (6) rechnet die Kerne, die er fand, gar nicht zu den glänzenden Gebilden, welche er als hyaline Tromben ansieht, sondern betrachtet sie als Kerne von Gefässendothelien. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, dass auch die frei liegenden Kugeln grösstenteils aus den im Zellprotoplasma liegenden hervorgangen sind, namentlich deswegen, weil es mitunter noch gelingt, in typischen Russelschen Körpern einen Protoplasmasaum und einen, wenn auch nur sehr schwach färbbaren, Kern nachzuweisen; nur bei manchen in Bindegewebsspalten liegenden länglichen Gebilden wird es zu erörtern sein, ob man sie nicht als Lymphthromben betrachten darf. Im übrigen ist es im einzelnen nicht gut möglich, zu entscheiden, ob alle zu den Russelkörpern gerechneten Gebilde hierher gehören; geht man auf die ursprünglichen Angaben Russels zurück, so wird man z. B. die Angaben Unnas, Töröks, Vorenheckes und Tommasolis über hyaline Degenerationen des Epithelprotoplasmas, die Seifert ebenfalls hierher rechnet, ausscheiden müssen, weil hier weder stets eine deutliche Kugelform noch die Anordnung zu mehreren Paaren vorhanden ist; ob aber diese Dinge nicht doch genetisch hierher gehören, wird sich erst feststellen lassen, wenn die Entstehung der typischen Russelschen Körper klargestellt ist.

Wo findet man nun die Fuchsinkörperchen? Sachs (12) hat bereits hervorgehoben, dass die unter pathologischen Verhältnissen in der Magenschleimhaut reichlich gefundenen Gebilde auch normalerweise vorkommen; Niehus (7) hat sie in der normalen Glans penis, wenn auch in wenigen Exemplaren, einzeln oder in Gruppen von 2—3 Individuen, Seifert (13) in der normalen Nasenschleimhaut gefunden. Klien (3) giebt an, dass in der Leber und der Nebenniere eines 70jährigen an Marasmus senilis verstorbenen Mannes reichlich Fuchsinkörperchen vorhanden waren, obgleich andere als regressive, atrophische Veränderungen in den betreffenden Organen fehlten. Ich selbst habe bereits an verschiedenen Stellen (4, 5) mitgeteilt, dass sie sowohl in normalen, wie pathologischen Bildungen vorkommen und auf ihr Vorkommen in der normalen menschlichen und tierischen Nebenniere hingewiesen. Meine fortgesetzten Untersuchungen, die sich auf ein sehr grosses Material erstrecken, haben folgende Resultate ergeben. Die Russelschen Körper finden sich normalerweise beim Menschen: in den Schleimhäuten der Nase, der Highmorshöhle, der Mundhöhle, des Magens und Darms, der Urethra, Harnblase und des Endometriums, in den Lymphknoten, Tonsillen und Milz, den Nieren, dem Gehirn und Rückenmark. Hier sind sie allerdings nicht regelmässig, aber bei genügender Ausdauer doch meistens, wenn auch in geringer Anzahl, nachzuweisen;

vermisst habe ich sie bis jetzt in der Leber, den Lungen, dem Herzfleisch und der Speiseröhre. Wo sie normalerweise gefunden werden, liegen sie stets deutlich extracellulär und meist zu mehreren Exemplaren vereinigt. Bei Tieren ist das Vorkommen nicht so regelmässig, so habe ich sie bei Kaninchen und Meerschweinchen im gesamten Magendarmtraktus fast immer vermisst, dagegen in Lymphknoten, Gehirn, Rückenmark und Niere meistens gefunden. Bei Fröschen, Salamandern, Schildkröten und Blindschleichen kommen sie auch im Darmkanal, seltener in der Milz, vor. Diese verschiedenen Ergebnisse legen die Frage nahe, ob wir in der That behaupten dürfen, dass sie bereits unter ganz normalen Verhältnissen vorkommen. Es ist auffallend, dass sie beim Menschen, wo wir doch das Untersuchungsmaterial von Leichen oder von Menschen erhalten, die irgend einen krankhaften Prozess an sich haben, so viel häufiger gefunden werden, als bei Tieren, die wir in vollster Gesundheit zum Zweck der besonderen Untersuchung töten können. Man könnte daher wohl die Meinung vertreten, dass das Vorkommen von Russelschen Körpern stets der Ausdruck einer gewissen Alteration des Individuums sei; jedenfalls können wir aber mit Sicherheit feststellen, dass sie beim Menschen mit einer gewissen Regelmässigkeit auch in solchen Geweben angetroffen werden, die irgend welche pathologischen Veränderungen sonst vermissen lassen, d. h. es würde dabei die lokale Intaktheit betont werden, ohne bereits zu präjuduzieren, ob es sich nicht doch um eine Ablagerung von Substanzen handle, die erst bei, wenn auch geringfügigen, Störungen entstehen. — Einen ausführlichen Überblick über die einzelnen krankhaften Veränderungen zu geben, bei denen sie in grösserer Anzahl auftreten, ist kaum nötig. Denn man kann feststellen, dass es kaum einen Prozess giebt, bei dem sie vermisst werden. Russel (11) hat freilich angegeben, sie zwar unter 45 Carcinomfällen 43mal, sonst aber nur ganz ausnahmsweise (in einem Ulcus cruris, Gelenktuberkulose, Kehlkopfssyphilis, Gumma der Dura mater, Mammaadenom) gefunden zu haben; aber die weiteren Untersuchungen haben das nicht bestätigt. Klien fand sie in Sarkomen, Carcinomen, Adenomen, bei Tuberkulose, in atrophischer Nebenniere, Leber und Lunge, Niehus bei Cavernitis chronica, Sachs bei verschiedenen pathologischen Zuständen des Magens, Touton und Goldmann bei Lymphosarkomatose, ersterer auch noch in Carcinomen, Seifert bei allen akuten und chronischen Entzündungen der Nasenschleimhaut, in syphilitischen und tuberkulösen Bildungen, in hypertrophischen Gaumen- und Rachentonsillen, in Schleimpolypen der mittleren Muschel, während sie dagegen in mehreren bösartigen Tumoren des Nasen- und Rachenraumes vermisst wurden; endlich hat nach einer Angabe von Klien Birch-Hirschfeld sie besonders reichlich bei den verschiedensten syphilitischen Bildungen

gefunden und Cornil und Alvarez (Archives des physiologie, 1885, Tom. 6, S. 24 und 25) haben beim Rhinosklerom in Zellen eingeschlossene kugelige Gebilde beschrieben, die zweifellos hierher gehören. — Da durch diese Übersicht schon fast alle pathologische Prozesse erschöpft sind, so will ich aus meinen sich auf ca. 2000 Präparate erstreckenden Erfahrungen nur das anführen, was zur Ergänzung dienen kann. Ich habe sie noch gefunden in Papillomen der Haut und Schleimhäute, in Fibromen des Zahnfleisches (Epulis), in Adenomen der Niere und Leber, bei Leukämie, Pseudoleukämie und Typhus in den lymphatischen Neubildungen der Niere, Leber- und Lymphknoten, bei Leukämie auch im Knochenmark, bei experimentell erzeugter Nierenentzündung, bei akuter, subakuter und chronischer Nephritis des Menschen, bei glandulärer Endometritis, in Myomen des Uterus und Magendarmtraktus, bei atrophischen Zuständen des Gehirns, sowie in der Nähe von Erweichungsherden und Tumoren, in akuten, eitrigen und chronischen Entzündungen des Pankreas, bei sämtlichen pathologischen Prozessen des Magens, die ich zur Untersuchung erhielt und besonders reichlich in den verschiedensten aktinomykotischen Granulationen. — Hierbei ist noch zu bemerken — und das bezieht sich nicht nur auf meine Erfahrungen — dass sie bei allen den Prozessen, wo man sie antrifft, durchaus nicht konstant gefunden werden, d. h. man findet sie z. B. sehr häufig in Carcinomen und Sarkomen, bekommt aber auch hier und da solche zur Untersuchung, in denen sie vermisst werden. Häufig finden sie sich bei den genannten pathologischen Prozessen in wahrhaft ungeheuerer Menge, immer sind sie reichlicher vorhanden, als unter normalen Verhältnissen.

Welcher Natur sind nun die Fuchsinkörperchen? Die Ansicht Russels (11), dass es sich um Sprosspilze handle, kann füglich übergangen werden, nachdem besonders Klien (3) sie eingehend widerlegt und damit allgemeine Zustimmung gefunden hat. Touton, der sie anfangs (15) für Sporozoen hielt, hat sich dann weiter (16, 17) der Mühe unterzogen, differentialdiagnostische Merkmale zwischen ihnen und Protozoen aufzufinden. Er giebt darüber folgendes an: die Sporozoenkugeln nähmen mit Vorliebe die Kernfarbstoffe an und verhielten sich gegen saure Anilinfarbstoffe ablehnend, während sich die Russelschen Körper umgekehrt verhielten; auch wäre bei den Sporozoen doch wenigstens eine Andeutung von Kern vorhanden, bei den Coccidien läge der relativ kleine Kern stets in der Mitte der rundlichen oder ovalen Zelle, während gerade bei den Kugelzellen der oder die Kerne — denn es kommen auch 2—3 vor, was bei Protozoen ebenfalls nicht beobachtet wird — an die Peripherie der Zelle gedrängt wäre. Diese von Touton angegebenen und demonstrierten Unterschiede treffen thatsächlich nur während bestimmter Entwickelungsstadien der Sporozoen zu, während es namentlich bei den Coccidien des Kaninchens

und gewissen im Salamanderdarm vorkommenden Protozoen Stadien giebt, wo eine grosse Übereinstimmung herrscht; das ist nämlich der Fall, wenn der Coccidienleib mit Paraglykogenkörnern vollgepfropft ist — letzere, welche als mehr oder weniger grosse Kugeln von etwa 4—5 μ Durchmesser auftreten, füllen den grössten Teil der Coccidienzelle an und drängen den Kern an die Seite und wenn man sich nur auf morphologische Kriterien einlassen wollte, könnte während dieses Stadiums thatsächlich eine Verwechslung mit Fuchsinkörperchen stattfinden, die natürlich bei genauerem Studium der Entwickelung völlig ausgeschlossen ist. Nach dieser Richtung ist auch, worauf auch Touton (16) aufmerksam macht, die Lagerung der Russelschen Körper von Wichtigkeit. Diese liegen frei im Bindegewebe und dessen Spalten, während die Sporozoen intracelluläre Parasiten sind. Nach Klien (3) liegen die Körperchen in Geschwülsten vorzugsweise in dem Grenzgebiet zwischen Geschwulst- und Muttergewebe und in letzterem selbst; das tritt namentlich in Sarkomen deutlich hervor, während in Carcinomen sowohl in dem kleinzellig infiltrierten Gewebe, wie den Krebszellen selbst, die Körperchen vorkommen. — In Bezug auf die Deutung der Gebilde stehen sich im wesentlichen folgende Anschauungen gegenüber. Touton hält die in Bindegewebszellen, vielleicht auch in wandernden Leukocyten vorkommenden Kugeln für aus dem Blute hervorgegangen und zwar aus einer in den Blutgefässen vorhandenen, homogene („hyaline") Thromben bildenden Substanz. May (6) erklärt die von ihm in der Magenschleimhaut bei Carcinom, Lungentuberkulose und chronischem Herzleiden gefundenen, excentrische Kerne besitzenden Gebilde schlechthin für hyaline Thromben der Schleimhautkapillaren. Sachs (12) dagegen hat eine Identifizierung mit dem v. Recklinghausenschen Hyalin abgelehnt, weil sie sich auch mit basischen Farbstoffen tingieren lassen; ebenso hat er eine Entstehung aus Kernen, welche Redlich (10) bei seinen zweifellos hierher gehörigen „Corpora amylacea" des Centralnervensystems annimmt, abgelehnt; er glaubt, dass es sich um ein Produkt der Gewebsflüssigkeit handelt, wobei zu einem anfänglichen Gerinnungsprozess ein degenerativer hinzutrat. Niehus hat sich aller Hypothesen über die Natur der Körperchen enthalten und nur festgestellt, dass sie nicht gut in einem thatsächlichen Zusammenhang zu der Entzündung stehen könnten, da sie ja auch im normalen Gewebe vorkommen; vielmehr schienen andere chronische Reize einen Einfluss auf ihre Vermehrung zu besitzen. Seifert und Klien sind dagegen der Meinung, dass es sich um eine eigenartige Umwandlung des Zellprotoplasmas handelt. Seifert bezeichnet diese Degeneration schlechthin als hyaline und glaubt zwei Entwickelungsstadien annehmen zu müssen. Einmal bilden sich von Anfang an im Protoplasma nahezu gleich grosse Kügelchen, die schliesslich die ganze Zelle ausfüllen, sich

durch gegenseitigen Druck abplatten und durch Bersten der Zellmembran frei werden können. Im anderen Fall bilden sich im Protoplasma nur einzelne verschieden grosse Kügelchen, welche allmählich grösser werdend konfluieren, so dass nur eine sehr grosse homogene Masse die Zelle ausfüllt; auch diese Massen können durch Bersten der Zellmembran frei werden und dann nach Seiferts Meinung resorbiert werden. — Klien hat die Meinung vertreten, dass die Fuchsinkörperchen nichts anderes sind, als veränderte Altmannsche Granula und zwar solche, welche durch Fettassimilation sich vergrössert haben. Als Stütze dieser Ansicht führt Klien eine Reihe von Fällen an, in denen er auch nach der Altmannschen Methode zur Darstellung der Zellgranula untersuchen konnte und eine völlige Übereinstimmung zwischen den Fuchsinkörperchen und durch Fettaufnahme vergrösserten Granulis auffand. Freilich war es durchaus nicht immer möglich, eine derartige Übereinstimmung nachzuweisen, und namentlich in einem Lymphosarkom waren viel mehr Fettgranula (die sich durch Osmiumsäure schwärzten) vorhanden, als Fuchsinkörperchen. Da ferner bei Härtung in Müllerscher Flüssigkeit mehr Fuchsinkörperchen sichtbar werden, als bei Alkoholhärtung, so glaubt Klien, dass man es in der That bei den Fuchsinkörperchen mit einer Fettverbindung zu thun hat, welche eine Vorstufe der Assimilation der Neutralfette darstellt.

Von den angeführten Ansichten ist es leicht, die von Touton und May zu widerlegen. Toutons Meinung stützt sich auf die in wenigen Fällen gemachte Beobachtung, dass in den Blutgefässen rundliche und unregelmässig geformte (korallenstockähnliche) Massen vorhanden waren, die sich durch die Russelsche Färbung ebenfalls rot tingierten, so dass namentlich die kugelförmigen Massen schwer von den eigentlichen Russelkörpern unterscheidbar waren. Wenn selbst diese Beobachtungen häufiger eintreffen sollten, als es der Fall ist, wäre es keineswegs erlaubt, die glänzenden Kugeln in Bindegewebszellen aus dem Blute abzuleiten; sondern es würde — vorausgesetzt, dass nicht nur in der Färbung, sondern auch im mikrochemischen Verhalten völlige Übereinstimmung konstatiert werden könnte — höchstens der Schluss erlaubt sein, dass die an verschiedenen Stellen gefundenen Substanzen auf die gleiche Art entstanden wären. Nun bekommt man aber, wie Seifert schon mit Recht anführt und wie ich auf Grund meiner ausgedehnten Untersuchungen bestätigen kann, sehr häufig, ja meistens Russelsche Körper zu sehen, ohne die von Touton beschriebenen Veränderungen des Blutgefässinhalts; auch ist es keineswegs richtig, dass gerade Cirkulationsstörungen und Alteration der Blutbeschaffenheit die Bildung der Kugeln begünstigen, wie schon daraus hervorgeht, dass sie auch unter normalen Verhältnissen häufig beobachtet werden. Ob ferner die in den Blutgefässen liegenden Kugeln überhaupt

bereits intravitale oder erst postmortale Bildungen sind, ist äusserst zweifelhaft; namentlich die auf Toutons Fig. 9 abgebildeten Kugeln scheinen mir einfach frei gewordene Hämoglobinkugeln zu sein, die ja bekanntlich saure Anilinfarbstoffe ebenfalls begierig aufnehmen. — Mays Anschauung wird nach meiner Überzeugung dadurch widerlegt, dass 1. regelmässig in den Gebilden ein Kern nachzuweisen ist, den May freilich für den Kern einer Kapillarendothelzelle hält. Wenn das der Fall wäre, müsste es doch möglich sein, auch noch an der gegenüberliegenden Seite einen Kern zu finden, was mir nie gelungen ist; 2. durch die Form der glänzenden Gebilde; sie sind durchaus nicht immer länglich (der Form der Kapillaren entsprechend), sondern häufig gebuckelt, aus mehreren Kugeln zusammengesetzt; 3. kann man neben ihnen mitunter deutlich die gefüllten Kapillaren zur Darstellung bringen; 4. sind sie mit den hyalinen Thromben v. Recklinghausens und von Openchowskis keinenfalls identisch, da diese nicht nur in den Schleimhautkapillaren, sondern auch in grösseren Gefässen gefunden wurden, deren Wandungen selbst hyalin degeneriert waren; 5. habe ich namentlich in Carcinomen des Duodenum und Pankreaskopfes die gleichen Gebilde nicht nur an der Oberfläche gefunden, sondern auch zwischen Epithelien eindringend nachweisen können, so dass kein Zweifel besteht, dass es Wanderzellen sind. — Freilich muss ich zugeben, dass mitunter eine grosse Ähnlichkeit mit hyalinen Kapillarthromben vorhanden ist und dass es wohl möglich ist, dass ein Teil unserer Gebilde Kapillar- oder Lymphthromben sind. — Am meisten Beachtung verdient wohl die Auffassung Kliens, der ich mich insofern anschliessen kann, als es mir zweifellos erscheint, dass die eigentlichen Fuchsinkörperchen nicht aus dem Blute oder dem Saftstrome abgelagerte Substanzen, sondern Zellprodukte sind. Auch das ist im höchsten Grade wahrscheinlich, dass wenigstens ein Teil derselben veränderte Zellgranula sind. Ausser durch die Beobachtungen Kliens wird das sichergestellt durch meine in der Arbeit meines Schülers Burmeister[1]) näher angeführten Beobachtungen über die durch chromsaures Ammoniak erzeugte Nephritis. Hier liess sich einerseits feststellen, wie mit zunehmender Degeneration der Nierenepithelien die Zellgranula durch Konfluenz sich vergrössern und dann als grössere Kugeln aus den Zellen hervortreten, andrerseits, dass sie die gleichen färberischen Reaktionen annehmen, wie Fuchsinkörperchen und schliesslich zu grossen Ballen, die hyalinen Nierencylinder verschmelzen. Ein zweiter wichtiger Punkt, der mir dafür zu sprechen scheint, dass es sich wesentlich um chemische und physikalische Veränderungen bereits präexistierender

---

1) Burmeister, Beiträge zur Histologie der akuten Nierenentzündungen. Virch. Arch. Bd. 137.

Granulationen handelt, ist die von den meisten Untersuchern notierte Thatsache, dass dort, wo Vermehrung von Fuchsinköperchen besteht, auch eine Vermehrung von Mastzellen nachgewiesen werden kann. Schon Niehus (7) hat aus dem Nebeneinandervorkommen beider Gebilde die Vermutung geschöpft, dass beide zu den Gewebsveränderungen in dem gleichen oder einem ähnlichen Verhältnisse stehen, und Klien (3) hat darauf hingewiesen, dass Mastzellen und Russelsche Körper in Geschwülsten eine gleichartige Lagerung besitzen. Diese Momente würden natürlich noch nicht genügen, um eine genetische Beziehung zwischen Mastzellen und Russelschen Körpern nachzuweisen, um so mehr als ja die Granulationen der Mastzellen basophil sind', wenn es mir (4, 5) nicht gelungen wäre zu zeigen, dass gerade dort, wo sich Russelsche Körper finden, auch Reaktion und oft auch Form der Mastzellengranula verändert wird. Auch die Mastzellengranulationen nehmen dann die Weigertsche und Russelsche Färbung an und zeigen sich stark acidophil, wenn man ein Farbstoffgemisch anwendet, während sie bei Anwendung basischer Farbstoffe auch noch gefärbt werden, wie das vielfach auch mit den Fuchsinkörperchen der Fall ist. Da ferner auch mitunter die Granula der Mastzellen deutlich vergrössert sind, ja sogar teilweise die Grösse der mittelgrossen Fuchsinkörperchen erreichen, so halte ich es für wahrscheinlich, dass ein Teil der Russelschen Fuchsinkörperchen aus den Granulis von Mastzellen und Wanderzellen (vielleicht auch Leukocyten) durch chemische Umwandlung und Konfluenz hervorgehen. Hierdurch würde es sich auch erklären, warum beide Gebilde bei den verschiedensten pathologischen Prozessen in vermehrtem Masse und in gleicher Lokalisation angetroffen werden; ebenso würde auch der Parallelismus in ihrem Vorkommen in normalen Geweben verständlich sein. Welches aber die eigentliche Ursache ihrer Entstehung ist, würde damit noch nicht klargestellt sein, weil wir über die Bedeutung der Mastzellen auch noch recht wenig wissen. Hier mag nur die Hypothese erlaubt sein, dass die granulierten Wanderzellen unter allen Bedingungen auftreten, wo vermehrter Zerfall organischer Substanz vorhanden ist, so dass auch unter normalen Verhältnissen die Anwesenheit von Mastzellen der Ausdruck eines regen Stoffumsatzes sein würde. Kommen wir damit zu dem Ergebnis, dass wahrscheinlich auch die Russelschen Körper nur dort auftreten, wo ein Zerfall organischer Materie stattfindet, so können wir die ausserordentliche Verbreitung der Gebilde und die grosse Mannigfaltigkeit der ätiologischen Momente verstehen. Und es ist deswegen auch durchaus nicht von der Hand zu weisen, dass sie durch direkten bakteriellen Einfluss entstehen, wie das Cornil und Alvarez, sowie Pawlowsky bei Rhinosklerom annehmen. Einige Beobachtungen von mir würden ebenfalls dafür angeführt werden können; so

habe ich namentlich bei experimenteller, sehr chronisch verlaufender Tuberkulose der Kaninchen in der Milz geradezu ungeheure Mengen von Fuchsinkörperchen gefunden und gerade in solchen Fällen, wo noch keine oder nur geringe Tuberkelbildung vorhanden war. — Wie nun die freiliegenden Fuchsinkugeln entstehen, ob es sich um eine Art Sekretion der Zellen oder um eine Degeneration handelt, ist noch nicht entschieden. Es ist sehr wohl möglich und mir sogar wahrscheinlich, dass beides vorkommt. Unter normalen Bedingungen scheint mehr eine Art Sekretion, Freiwerden und vielleicht auch erst nachträgliches Konfluieren der Granula, eine Rolle zu spielen, unter pathologischen kommt auch wohl eine Zelldegeneration in Betracht; jedenfalls habe ich öfter zahlreiche Kugeln in Zellen liegen sehen, die keinen oder nur einen äusserst schwach färbbaren Kern besassen. — Neben dieser Entstehungsweise aus Mastzellen, kommt zunächst noch eine andere in Betracht, die prinzipiell mit ihr übereinstimmt: Entstehung aus dem Protoplasma von Epithelien. Vieles von dem, was man früher schlechtweg als kolloide Degeneration bezeichnet hat, gehört hierhin; und gerade hier lässt sich mitunter besonders gut die Entstehung der Körperchen verfolgen, wie mir das namentlich in Mammaadenomen und Magencarcinomen mehrfach gelungen ist; denn hier sieht man zunächst die Kugeln in sonst intakten Epithelzellen liegen, als auch findet man sie in desquamierten Epithelien mit degenerierenden Kernen. Bei einer dritten Möglichkeit der Entstehungsweise handelt es sich um Gebilde, die mehr tinktoriell und mikrochemisch, als morphologisch mit den Fuchsinkörperchen übereinstimmen. Schon bei den hyalinen Gebilden der Magenschleimhaut habe ich es für möglich erklärt, dass es sich teilweise um Lymph- oder Blutgefässthromben handeln kann; noch wahrscheinlicher ist mir dies geworden in einem Fall von Elephantiasis faciei, wo in Bindegewebsspalten und Lymphgefässen grosse längliche und rundliche stark acidophile Schollen gefunden wurden. — Noch weit unklarer wie die Entstehung ist die chemische Konstitution und der Bildungsprozess der Fuchsinkörperchen. Ob es sich um einen Quellungs- oder Gerinnungsvorgang, ja überhaupt um einen einheitlichen Vorgang handelt, wissen wir nicht. Vieles spricht ja für eine Art von Gerinnungsvorgang, wie er ähnlich auch bei der Hyalinbildung vorkommt. Die chemischen und optischen Eigenschaften — Unlöslichkeit in Wasser, Alkohol und selbst konzentrierteren Säuren, starker Glanz — sowie das färberische Verhalten sprechen für eine gewisse Verwandtschaft mit von Recklinghausens Hyalin; andrerseits weisen Kliens Untersuchungen doch darauf hin, dass es sich um eine Fettverbindung handelt. Ich habe darauf aufmerksam gemacht, und halte auch noch daran fest, dass die Fuchsinkörperchen möglicherweise aus Lecithin bestehen. Dafür würde sprechen die von mir gefundene Thatsache, dass

rein dargestelltes Lecithin die gleichen färberischen Reaktionen aufweist, wie die Fuchsinkörperchen, ferner dass sie in lecithinreichen Organen (Nebenniere) besonders reichlich vorkommen und dass im Centralnervensystem die gleiche oder ähnliche optische, färberische und chemische Eigenschaften besitzenden Kugeln aus dem Lecithin sehr nahestehenden Myelin bestehen. — Freilich sind das noch keine scharfen Beweise; denn die Farbenreaktionen teilen mit dem Lecithin und Myelin auch noch andere Stoffe, wie Zelleiweiss und Paraglykogen — und es besteht nach meinen Untersuchungen auch kein Zweifel, dass manche der Russelschen Körper dem Glykogen näher stehen, wie dem Lecithin; ferner ist das reine Lecithin in Alkohol leicht löslich, die Fuchsinkörperchen dagegen nicht. Aber solche Unterschiede können ähnlich wie beim Glykogen, von der Verbindung bedingt sein, in der das Lecithin mit Eiweisskörpern sich befindet. — Würden wir ein Recht haben als einen Bestandteil der Fuchsinkörperchen Lecithin und glykogenartige Körper zu erblicken, so müssten wir zugleich die Auffassung vertreten, dass wir es mit einer Zwischenstufe zur Fettmetamorphose zu thun hätten, da aller Wahrscheinlichkeit nach Lecithin nicht aus Fett, sondern aus Kohlehydraten oder Eiweiss als eine Vorstufe des Fettes gebildet wird. Wir würden also auch darin eine Bestätigung unserer Meinung finden müssen, dass das Auftreten der Fuchsinkörperchen Ausdruck eines regen Stoffumsatzes ist. —

Etwas schärfer begrenzt, wie der Begriff der Russelschen Fuchsinkörperchen, ist der der Corpora amylacea. Freilich sind auch hier, wie namentlich Siegert (14) gezeigt hat, verschiedenartige Dinge zusammengeworfen worden. Das zeigt besonders die Arbeit von Redlich (10). Dieser Autor hat sich besonders mit den Corpora amylacea des Centralnervensystems beschäftigt und beschreibt sie als mattglänzende, homogene kugelige oder ellipsoide Gebilde, die niemals konzentrische Schichtung besitzen sollen. Damit ist eigentlich festgestellt, dass sich seine Arbeit auf die eigentlichen Corpora amylacea gar nicht bezieht, denn diese Gebilde zeigen in der That so gut wie regelmässig konzentrische Schichtung. Wenn auch die Blaufärbung bei Jodschwefelsäurezusatz Beziehung zu den Corpora amylacea verrät, so ist es mir doch nicht ganz klar geworden, was Redlich eigentlich unter Corpora amylacea versteht; ein grosser Teil der völlig homogenen, strukturlosen Kugeln giebt nach meinen Untersuchungen nicht die Jodschwefelsäurereaktion, sondern verhält sich in allen Punkten wie die Russelschen Fuchsinkörperchen, abgesehen davon, dass sie, wie auch Redlich angiebt, durch Hämatoxylin gefärbt werden können; diejenigen Gebilde dagegen, die die Jodreaktion geben, sind nicht homogen und strukturlos, sondern besitzen konzentrische Schichtung, mitunter auch radiäre Streifung. Ebensowenig kann ich mich Redlichs

übrigens bereits früher von Klebs (2) ausgesprochener Meinung anschliessen, dass seine homogenen Amyloidkörperchen aus den Kernen der Neuroglia entstehen; wenn Redlich dafür anführt, dass sie namentlich im Rückenmark unter den Kernen verstreut und diese gleichsam ersetzend liegen, so ist damit noch keineswegs eine Entstehung aus den Gliakernen erwiesen, da vor allem irgendwelche Übergangsbilder fehlen; und auch die von Klebs nach Steudner angeführte glasige Umwandlung der Gliakerne keineswegs immer nachzuweisen ist. — Während, wie schon oben hervorgehoben, die im Centralnervensystem, den Lungen, der Prostata, den Schleimhäuten der Harnwege, in verschiedenartigen Tumoren gefundenen grösseren, glänzenden, meist konzentrisch geschichteten Gebilde von den meisten Autoren ohne Rücksicht auf Entstehungweise und chemische Zusammensetzung unter dem Namen der Corpora amylacea zusammengefasst wurden, hat sich Siegert (14) das grosse Verdienst erworben, eine genauere Einteilung vorzunehmen. Er fasste zunächst die durch starkes Lichtbrechungsvermögen, sowie durch grosse Widerstandsfähigkeit gegen chemische Agentien charakterisierten Gebilde unter dem Namen „Corpora colloidea" zusammen und suchte dann unter ihnen durch genauere Feststellung ihrer morphologischen und chemischen, sowie tinktoriellen Eigenschaften eine Scheidung vorzunehmen. Er benutzte zur Färbung teils die von Langhans zum Nachweis des Glykogens angegebene Methode, teils folgendes Verfahren: Die in Wasser gut ausgewaschenen Schnitte werden mit starker Jodjodkalilösung rasch tiefbraun gefärbt und dann in konzentriertem Alkohol wieder völlig entfärbt und gelangen dann in 10 % Salzsäurelösung, in der die Färbung der Amyloidkörper wieder gut auftritt, während das Gewebe entfärbt bleibt. Auf diese Weise und unter Benutzung verschiedener chemischer Agentien gelangte er zu folgender Einteilung der corpora colloidea:

A. Corpora versicolorata (weil sie durch Jod, Brom etc. bunt gefärbt werden).

Charakterisiert

1. durch ihr Verhalten zu den Halogenen (Chlor, Brom, Jod), welche sie bunt färben; ausserdem zeigen sie die Anilinfarbstoffamyloidreaktion,
2. durch ihre spröde Konsistenz,
3. durch ihre Form; sie sind:
   a) kugelig, eiförmig, mehreckig mit abgerundeten Ecken,
   b) konzentrisch geschichtet,
   c) mitunter radiär gestreift,

4. durch ihre Entstehungsweise: Sie entstehen nie durch direkte Umwandlung von Zellen,
5. durch den Mangel an Verkalkung.

B. Corpora flava.

Charakterisiert

1. durch ihr abweichendes Verhalten zu den Halogenen und Anilinfarbstoffen; sie werden durch Jod nur gelb gefärbt und geben nicht die Amyloidreaktion,
2. durch ihre wachsartige Konsistenz,
3. durch ihre grosse Formverschiedenheit, sie sind:
   a) bald regelmässig kugelig, bald ganz unregelmässig gestaltet,
   b) die konzentrische Schichtung kann fehlen,
   c) sie sind nie radiär gestreift,
4. durch ihre Entstehungsweise: Sie entstehen durch direkte Umwandlung von Zellen,
5. durch ihre Neigung zur Verkalkung.

Siegert rechnet auf Grund dieser Einteilung zu den

A. Corpora versicolorata:

1. die „Corpora amylacea“ des Centralnervensystems,
2. die von Friedreich entdeckten Körper der Lungen,
3. einen Teil der Prostata concretionem,
4. die „Corpora amyloidea“ der Schleimhäute der Harnwege;

zu den

B. Corpora flava:

1. die „corpora arenacea“ des Centralnervensystems,
2. die von Langhans in einem Lungencarcinom beschriebenen Gebilde,
3. die Psammomkörner Virchows und die in verschiedenen Tumoren der Eierstöcke und Brustdrüse vorkommenden Gebilde.
4. einen Teil der Prostata concretionem. —

Mit dieser Einteilung befindet sich Siegert zum Teil in bewusstem Gegensatz zu seinen Vorgängern, von denen eine Trennung nicht vorgenommen war. Nur Stilling[1]) hatte bereits darauf aufmerksam gemacht, dass in der Prostata neben den typischen konzentrisch geschichteten und radiär gestreiften, die Jodreaktion gebenden Körpern, solche vorkommen, die nie radiär gestreift sind und nie die Jodreaktion geben; aber er hatte

[1]) Beobachtungen über die Funktion der Prostata und über die Entstehung der prostatischen Konkremente. Virch. Arch. Bd. 98. S. 1.

gerade daraus und einigen anderen Beobachtungen den Schluss gezogen, dass die Corpora amyloidea durch eine eigentümliche Umwandlung des Protoplasmas absterbender Zellen entstehen und dass die hyalinen Massen Vorstufen der amyloiden sind. — Bei der Frage über das Wesen der in Frage stehenden Gebilde, die wir mit Siegert unter dem Namen Corpora colloidea zusammenfassen wollen, sind folgende Punkte auseinander zu halten: 1. Unter welchen Bedingungen treten sie auf? 2. Wie entstehen sie? 3. Worauf ist die konzentrische Schichtung und radiäre Streifung zurückzuführen? 4. Wodurch entsteht die eigentümliche Reaktion der Corpora versicolorata. —

ad. 1. Hier stimmen die meisten Untersucher überein, dass sie unter nahezu normalen Verhältnissen auftreten. Sowohl die Corpora versicolorata, wie die Corpora flava sind in der Prostata und im Centralnervensystem beim Erwachsenen regelmässig vorhanden, wie übereinstimmend von Stilling, Posner (8), Redlich (10), Klebs (2) und Siegert (14) angegeben wird. Redlich hat im Centralnervensystem Auftreten und Lokalisation besonders studiert und giebt an, dass sie im Rückenmarke zuerst in den dreissiger Jahren auftreten und in den vierziger niemals vermisst werden; im Grosshirn finden sie sich in der Auskleidung der Ventrikel in erster Linie, ferner häufig im Tractus olfactorius und selten im Kleinhirn. Freilich sind diese Angaben aus den oben erörterten Gründen mit Vorsicht aufzunehmen, weil sie sich nicht direkt auf die echten Corpora versicolorata des Centralnervensystems beziehen. Thatsächlich stimmt es doch mit Beobachtungen von mir und anderen Autoren überein, so dass hieraus schon hervorgeht, was übrigens auch Siegert bemerkt, dass dort, wo Corpora amylacea sind, auch die hyalinen (Myelin-) Tropfen auftreten. In der Lunge und den Schleimhäuten der Harnwege sind sie nicht so regelmässig beim Erwachsenen aufzufinden, wie in der Prostata und dem Gehirn; am reichlichsten finden sie sich auch hier bei älteren Personen oder unter pathologischen Bedingungen; in der Lunge, besonders in emphysematösen Partieen oder in der Nähe von bronchopneumonischen und atelektatischen Herden, sowie hämorrhagischen Infarkten; in den Harnwegen ausser im höheren Alter bei schweren Allgemeinerkrankungen (Anämie, Tuberkulose, Krebs etc.) (Siegert). Jedenfalls ist es unter allen Umständen klar, dass die Corpora colloidea überall dort auftreten, wo schon normalerweise oder unter pathologischen Bedingungen Rückbildungsvorgänge stattfinden. Es verhält sich damit ähnlich, wie mit dem Auftreten braunen Pigmentes, welches in den verschiedensten Organen (Herz, Leber, Nieren, Prostata, Samenbläschen, Hoden und Nebenhoden) geradezu regelmässig bei erwachsenen Individuen gefunden wird und für das ich den Namen „Abnutzungspigment“ vorgeschlagen habe. Auch das Auftreten

der Corpora colloidea ist nichts, wie eine Abnutzungserscheinung, die natürlich sowohl durch allgemeine, wie lokale Verhältnisse (in der Prostata durch hyaline Degeneration der Muskelfasern und „Myxangioitis hyalinosa" Stilling) begünstigt werden kann.

ad 2. In Bezug auf die Entstehung ist Klebs (2), welcher die Körner geradezu für Stärke hielt, der Meinung, dass gewisse Epithelzellen die Fähigkeit besitzen Amylum zu produzieren, welches zuerst in gelöster Form die Zellsubstanz durchtränkt, dann sich in Gestalt von Körnern ausscheidet; die letzteren fliessen zusammen, und bilden entweder um den Zellkern oder um Fremdkörper, die in den Zelleneingeschlossen sind, verschiedene Schichten. Im besonderen glaubt er, anknüpfend an Beobachtungen von G. Klebs über die Entstehung der pflanzlichen Stärke, dass die Zellkerne bei der Bildung des „tierischen Amylum" beteiligt sind; und diese Auffassung vertritt, wie oben erwähnt, Redlich im besonderen für die Corpora amylacea des Centralnervensystems. Posner (8) glaubt, dass die Prostatakonkretionen in ähnlicher Weise entständen, wie Harncylinder, durch eine Art Gerinnung des flüssigen Drüseninhalts oder durch eine eigentümliche Metamorphose der Epithelzellen. Als Anfangsstadien betrachtet er helle hyaline Flecke, die unregelmässig zerstreut ohne Schichtung aufzuweisen in dem mehr körnig geronnenen Inhalt der Drüsenbläschen auffallen und jedenfalls durch einen wahren Zufall der zelligen Elemente entstanden sind. Dass diese hyalinen Gebilde Vorstufe der amyloiden wären, bestreitet Posner schon deshalb, weil gleich grosse und daher wohl auch gleich alte Bildungen, bald sehr gut, bald gar nicht auf Jod reagierten. — Auch Wichmann (18) kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Schluss, dass die Amyloidkörper Zellenprodukte eiweissartiger Natur sind, welche durch eine Zelldegeneration entstehen; inwiefern der Kern hierbei beteiligt ist, wäre noch nicht zu entscheiden. Siegert trennt, wie bereits hervorgehoben, scharf die Corpora versicolorata, von den Corpora flava. Die ersteren entständen nie durch direkte Umwandlung von Epithelien, wie die letzteren. Bei den Corpora versicolorata der Lunge handelt es sich nach seiner Meinung um eine echte Steinbildung: stets findet man einen Fremdkörper (meistens Kohlenfragment), welcher die Veranlassung zum Niederschlag der im Gebewebssaft unlöslichen Substanz giebt. Wie klein aber auch das Corpus versicoloratum ist, von Anfang an zeigt sich radiäre Streifung, konzentrische Schichtung und Jodreaktion in ausgeprägter Weise, während die spezielle Form des Körpers von der Gestalt des Kerns (Fremdkörpers) abhängig ist. In wieweit desquamierte, zu Grunde gehende Epithelien an der Bildung der die Konkretionen formenden Substanz beteiligt sind, erscheint schwer bestimmbar. Dass sie irgend eine Rolle dabei spielen, scheint Siegert sicher zu sein, weil Zahn in einem Falle in und ausserhalb von desquamierten Epithelien

Tröpfchen mit schwacher Jodreaktion fand und ausserdem die Amyloidkörperchen ausschliesslich innerhalb der Alveolen gebildet werden. In diesem letzten Punkte befindet sich Siegert allerdings im Widerspruch mit Wichmann (18), der sie nur interstitiell, in meist verdichtetem Gewebe gefunden haben will. Ich selbst muss mich allerdings, wie das ja auch durch Zahns ältere Untersuchungen erwiesen erschien, auf Siegerts Seite stellen, denn ich habe niemals interstitiell gelegene Corpora amylacea in der Lunge gesehen. Wichmanns Angaben scheinen mir so erklärlich, dass auch hier die Körper ursprünglich in den Alveolen lagen und nur durch eine später folgende interstitielle Entzündung und Bindegewebsneubildung die Alveolarabgrenzung aufgehoben wurde. — Bei den Corpora versicolorata der Prostata nimmt Siegert mit grösserer Sicherheit eine Beteiligung der Drüsenepithelien an; durch degenerative Vorgänge in ihnen sollen Substanzen frei werden, die in Verbindung mit dem durch Stagnation oder aus anderen Ursachen veränderten Drüseninhalt zur Bildung der in Frage stehenden Gebilden führen. Sie unterscheiden sich von den gleichartigen Körpern der Lungen durch das häufige Fehlen der radiären Streifung und dadurch, dass von aussen her allmählich Schicht auf Schicht abgelagert wird. In ähnlicher Weise werden auch die Corpora versicolorata des Centralnervensystems und die der Schleimhäute der Harnwege darauf zurückgeführt, dass freigewordenes verändertes Zellprotoplasma mit normalem Gewebssafte in Verbindung tritt. — Die im Gegensatz zu den Corpora versicolorata stehenden Corpora flava sollen dagegen, wie Siegert in Übereinstimmung mit Stilling annimmt, direkt aus degenerierten Drüsenepithelien entstehen. Dieser Auffassung kann ich mich besonders für manche Prostatakonkremente und die Psammomkugeln der Mamma-, Eierstocks- und Uterusgeschwülste im grossen und ganzen anschliessen mit einigen geringfügigen Modifikationen, auf die unten näher eingegangen werden soll.

ad 3. Die konzentrische Schichtung kann wohl meist und besonders bei den Corpora flava darauf zurückgeführt werden, dass sich um einen Kern immer neue Schichten anlagern und so erklären ja in der That Klebs (2), Wichmann (18) u. z. T. auch Siegert ihr Zustandekommen. Posner (8) sieht aber gerade in der konzentrischen Schichtung eine Stütze für die Anschauung, dass die Prostatakonkremente echte Steinbildungen seien; denn er unterscheidet an einem Steine einen organischen Grundstock, der im wesentlichen aus konzentrisch gelagerten Schichten zusammengesetzt ist, und eine den Grundstock durchsetzende Versteinerungsmasse. Siegert verlegt dagegen, indem er die Annahme eines organischen Steinskelettes verwirft, sowohl Schichtung wie radiäre Streifung in die Materie selbst. Es ist eben die besondere Eigenschaft der die Konkretion bildenden

Materie, von dem Augenblick an, wo sie als eine unlösliche Substanz sich niedergeschlagen habe, eine radiäre Streifung, sowie die charakteristische Jodreaktion anzunehmen. Posner will dagegen die radiäre Streifung auf eine Einlagerung von Lecithinkrystallen beziehen.

ad 4. Nur Klebs hält noch an der älteren Auffassung Virchows fest, dass die Jodreaktion durch die Anwesenheit von Stärke bedingt sei. Mit Recht hat Posner die Gründe dargelegt, welche gegen diese Ansicht sprechen. 1. Ist Stärke in kochendem Wasser quellbar — die Körperchen nicht. 2. Stärke wird durch Kochen mit verdünnten Säuren in Dextrin und Zucker gespalten — die Körperchen bleiben unverändert. 3. Kalte rauchende Salpetersäure und Schwefelsäure löst Stärke, aber nicht die Körperchen. 4. Reagiert Stärke auf Methylviolett und auf Bromwasser anders als die Körperchen. — Aber auch vom echten Amyloid lassen sich die Corpora versicolorata abtrennen. Durch Bromwasser wurden sie ähnlich gefärbt wie durch Jod, während Amyloid ungefärbt bleibt, durch Osmiumsäure wurden sie dunkelbraun, Amyloid nicht, kochender Alkoholäther löst sie auf, während Amyloid unverändert bleibt. Wichmann hebt auch noch hervor, dass Methylviolett nur eine hellrote Färbung der Corpora hervorbringe, während Amyloid rubinrot gefärbt wird. Posner glaubt vielmehr, dass die Jodreaktion durch einen lecithinartigen Körper hervorgebracht wird, wofür folgendes spräche: 1. der Befund nadelförmiger Krystalle (von Lecithin?) im Innern von Prostatakonkrementen, 2. das Verhalten zu Alkohol-Äther, 3. die Analogie mit den Corpora des Centralnervensystems, welche nach der herrschenden Auffassung durch eine Gerinnung des dem Lecithin so nahe stehenden Myelin entstehen. Es gehören demnach nach Posner zwei Faktoren zur Bildung der Corpora versicolorata: 1. Gerinnung innerhalb eines eiweissreichen Saftes der absterbenden Zellen, 2. Durchtränkung dieses Gerinnungsproduktes oder einzelner Teile desselben mit einem als Lecithin zu bezeichnenden Körper. Der Unterschied zwischen den Corpora versicolorata und flava würde demnach wesentlich darin bestehen, dass bei letzteren kein Lecithin zu dem Gerinnungsprodukt hinzukommt, und hierdurch wäre es auch zu erklären, dass nur die Corpora flava, d. h. die noch unveränderten organischen Gerüst-Substanzen verkalken können, nicht aber die bereits durch die Lecithinablagerung „mit Beschlag belegten" corpora versicolorata. — Wichmann (18) glaubt dagegen, dass die Farbenreaktion wahrscheinlich zum Teil auf einem stärkeren oder geringeren Gehalt an Glykogen zurückzuführen sei, zum Teil auf Modifikationen des Eiweisses, welche dem Amyloid nahe stehen; doch kann er irgend welche schärferen Beweise für diese Auffassung nicht beibringen. Siegert hat nun besonders gegen Posner gezeigt, dass 1. kochender Alkoholäther ohne jeden Einfluss auf Reaktion und radiäre Streifung blieb,

während kochende Salpetersäure die Gebilde zerstörte, 2. dass Lecithin erst bei Temperaturen unter 0° krystallisiert, und dass alle Reagentien, die Lecithin lösen, wie Chloroform, Benzin u. s. w. ohne Einfluss auf die Jodreaktion bleiben. Er erklärt daher die Ursache der Jodreaktion ebensowenig angeben zu können, wie die chemische Konstitution dieser colloiden Körper. — Auch hierin muss ich mich Siegert anschliessen und möchte noch besonders gegen Posner und Wichmann hervorheben, dass sowohl gegen die Lecithin- wie Glykogennatur nicht nur die mikrochemischen Reaktionen, sondern auch die färberischen Reaktionen sprechen; so geben oft gerade die Körper, welche auf Jodzusatz nur braunrot werden, eine ausgeprägte Methylviolettamyloidreaktion, was Glykogen nicht thut, während die Hauptfärbung des Lecithins nach Russel und Weigert gerade bei den Konkrementen völlig versagt, die ausgesprochene radiäre Streifung und Jodreaktion aufweisen. — Nur in einem Punkte möchte ich mich gegen die strenge Scheidung Siegerts bei der Entstehung der Corpora versicolorata und flava aussprechen — das ist bei den Psammomkörnern und den Corpora arenacea. Wenn ich auch durchaus zugeben muss, dass für eine direkte Umwandlung von Zellen in Corpora versicolorata keine Beweise zu bringen sind — auch ich habe nie etwas sicheres nach dieser Richtung hin finden können — und wenn ich weiter ebenfalls in Übereinstimmung mit Siegert, Marchand, Flaischlen u. a. anführen muss, dass die Corpora flava — insbesondere die Corpora arenacea und Psammomkörner — meist durch direkte Umwandlung von Zellen entstehen, so giebt es doch davon Ausnahmen. Ich habe mich in mehreren Fällen von Psammocarcinomen und Psammoadenomen des Eierstockes, sowie in einem obliterierenden Angiom des Plexus choroides davon überzeugen können, dass der Kern der Psammomkugeln nicht aus epithelialen Zellen, sondern aus den Russelschen Fuchsinkörperchen äusserst ähnlichen Kugeln bestand, so dass also auch hier nicht die ganze Zelle, sondern nur Sekretionsstoffe derselben das Punctum crystallisationis darstellten. Also lediglich durch die meist verschiedene Entstehungsweise kann der chemische und z. T. auch morphologische Unterschied zwischen Corpora versicolorata und flava nicht zurückgeführt werden, sondern es wird wohl sehr viel, wie auch Siegert angiebt, auf die Beschaffenheit des Gewebssaftes ankommen. Dass Corpora versicolorata und flava auch genetisch enger zusammengehören, wie Siegert bei seiner im übrigen ja äusserst dankenswerten Scheidung erkennen lässt, scheint mir auch daraus horvorzugehen, dass 1. beide Arten häufig zusammen vorkommen, 2. dort wo Corpora flava auftreten fast regelmässig in und ausserhalb der Zellen die gleichen hyalinen Tropfen sichtbar werden, wie man sie bei der Entstehung der Corpora versicolorata beobachtet. Muss man auch auf Grund der Untersuchungen Siegerts annehmen, dass

eine Umwandlung von Corpora flava in versicolorata nie oder wenigstens höchstens ausnahmsweise vorkommt, so scheint es mir doch anderseits sicher, dass bei der Entwickelung beider Gebilde sekretorische und degenerative Vorgänge der Zelle eine Rolle spielen. Und hierin, sowie in dem Vorkommen unter normalen und nur geringfügig-pathologischen Verhältnissen, sehe ich auch das Gemeinsame mit den Fuchsinkörperchen und habe sie deswegen gemeinsam abgehandelt.

β) Die hyaline und amyloide Degeneration.

Litteratur.

1. Beneke, R., Zur Lehre von der hyalinen (wachsartigen) Degeneration der glatten Muskelfasern. Virch. Arch. Bd. 99. S. 71.
2. Birch-Hirschfeld, Über das Verhalten der Leberzellen in der Amyloidleber. Festschrift zu E. Wagners 25jähr. Professorenjubiläum. Leipzig 1887.
3. Derselbe, Grundriss der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1892.
4. Condorelli-Mangeri, Über die Ätiogenese der Amyloiddegeneration. II. internationaler med. Kongress in Rom. Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 417.
5. Cordua, Maligne aleukämische Lymphome mit Amyloidentartung der Organe und Komplikation mit Tuberkulose. Arbeiten aus dem pathol. Institut in Göttingen. Berlin A Hirschwald 1893.
6. Czerny, Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 31. S. 190.
7. Ernst, Über Hyalin, insbesondere seine Beziehung zum Colloid. Virch. Arch. Bd. 130. S. 377.
8. Hanau, Zur Entstehung und Zusammensetzung der Thromben. Fortschr. d. Med. Bd. IV. S. 885.
9. Derselbe, Nochmals zur Entstehung und Zusammensetzung der Thromben. Ebenda Bd. V. S. 65.
10. Hansemann, Demonstration eines Falles von ausgedehnter amyloider Degeneration nach Syphilis. Verhandl. der Berl. med. Gesellschaft. 7. Juni 1893.
11. Hjelmann, Studier öfver Amyloidnjurens etiologi och symptomatologi. Dissertatio. Helsingfors. 1890.
12. Holschewnikoff, Über hyaline Degeneration der Hirngefässe. Virch. Arch. Bd. 112. S. 552.
13. Kamocki, Über die Farbenreaktionen der hyalinen Degeneration. Kongress poln. Naturforscher u. Ärzte. 1891. Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. 2. S. 987.
14. Klebs, Die albuminösen Degenerationen. III. Die hyaline Degeneration. IV. Amyloide Degeneration. Handb. der allgem. Pathologie. Bd. II. S. 113, 164.
15. Derselbe, Weiteres über Influenza. Deutsche med. Wochenschr. 1890.
16. Kostjurin, S., Über das Verhalten der Amyloidsubstanz bei der Pepsinverdauung. Med. Jahrbücher der k. k. Gesellschaft der Ärzte. 1886. S. 181.
17. Kriege, Über hyaline Veränderungen der Haut durch Erfrierungen. Virch. Arch. Bd. 116. S. 64.
18. Krüdener, Ein Beitrag zur pathol. Anatomie der Amyloidtumoren. Dissertation. Dorpat 1892.
19. Litten, M., Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 49.
20. Derselbe, Über Amyloiddegeneration. Deutsche med. Wochenschr. 1887. Nr. 17, 24—26.
21. Lubarsch, Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. Fortschr. d. Med. Bd. XI.
22. Derselbe, Über Natur und Entstehung der Harncylinder. Ctbl. f. allgem. Pathologie. Bd. IV. S 209.

23. Derselbe, Über den primären Krebs des Ileum etc. Virch. Arch. Bd. 111. S. 292, 93.
24. Derselbe, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Arch. Bd. 135. S. 149.
25. Manasse, Über hyaline Ballen und Thromben in den Hirngefässen bei akuten Infektionskrankheiten. Virch. Arch. Bd. 130. S. 217.
26. Obrzut, Über die Histogenese der colloiden, amyloiden und hyalinen Degeneration. Kongress poln. Naturf. u. Ärzte 1891. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. II. S. 987.
27. Orth, Lehrbuch der pathol. Anatomie. Bd. II. S. 156.
28. de Paoli, Beitrag zur Kenntnis der primären Angiosarkome der Niere. Zieglers Beiträge. Bd. 8.
29. Pick, L., Zur Ätiologie und Genese der hyalinen Thrombose. Virch. Arch. Bd. 138. S. 221.
30. Rählmann, Über hyaline und amyloide Degeneration der Konjunctiva des Auges. Virch. Arch. Bd. 37.
31. von Recklinghausen, Die colloiden Umwandlungen a) amyloide, b) hyaline Degeneration. Handbuch der allgem. Pathologie des Kreislaufs. S. 397, 404.
32. Rumschevitsch, Über die hyaline und amyloide Entartung der Bindehaut. Arch. f. Augenheilkunde. Bd. 25. S. 363.
33. Schuster, Eine eigentümliche Form von Amyloidentartung der Niere. Virch. Arch. Bd 134. S. 356.
34. Stilling, H., Über den Zusammenhang von hyaliner und amyloider Degeneration der Milz. Virch. Arch. Bd. 103. S. 21.
35. Trambusti, Beitrag zur Kenntnis der glykogenen und hyalinen Metamorphose in Folge von Exstirpation des Plexus coeliacus. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. III. S. 657.
36. Tschermak, Über die Stellung der amyloiden Substanz unter den Eiweisskörpern. Verhandl. der Gesellschaft deutsch. Naturf. u. Ärzte. Wien 1894. Bd. II. S. 390.
37. Vossius, Über amyloide Degeneration der Konjunctiva. Ziegl. Beiträge 1889. Bd. IV. S. 387.
38. Weigert, C., Kritische und ergänzende Bemerkungen zur Lehre von der Koagulationsnekrose mit besonderer Berücksichtigung der Hyalinbildung und der Umprägung geronnener Massen. Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 44.
39. Welti, Zieglers Beiträge. Bd. IV. 1889.
40. Wichmann, Die Amyloiderkrankung. Ziegl. Beiträge. Bd. 13. S. 487.
41. Wild, Karl, Beitrag zur Kenntnis der amyloiden und der hyalinen Degeneration des Bindegewebes. Zieglers Beiträge. Bd. I. S. 177.
42. Ziegler, E., Amyloide Tumorbildung in der Zunge und Kehlkopf, ein Beitrag zur Lehre von der amyloiden Degeneration. Virch. Arch Bd. 65. S. 273.
43. Derselbe, Lehrbuch der pathol. Anatomie. Bd. I. 8. Aufl.

Begriff der Hyalindegeneration. Seitdem v. Recklinghausen den Begriff der hyalinen Entartung aufgestellt hat, hat man es bald als einen Mangel empfunden, dass die unter dem Namen des „Hyalins“ zusammengefassten Stoffe in chemischer Hinsicht nicht scharf charakterisiert sind. v. Recklinghausen (31) hat es 1. durch sein optisches Verhalten (grosses Lichtbrechungsvermögen), 2. durch das chemische Verhalten (Widerstandsfähigkeit gegen Wasser, Alkohol, Säure- und Ammoniaklösungen), 3. durch das tinktorielle Verhalten (Affinität zu sauren Anilinfarbstoffen) charakterisiert. Er hat aber selbst hervorgehoben und auch durch seine Schüler immer wieder betonen lassen, dass das Hyalin ein

richtiger organischer Körper im chemischen Sinne nicht ist und dass möglicherweise Mischungen verschiedener Körper vorliegen. Da er aber unter seinem Hyalin eine Reihe von Bildungen aufführte, welche von alters her als genetisch nicht zusammengehörig betrachtet wurden und deren Extreme auf der einen Seite durch die „hyalinen“ Ausfüllungen der Schilddrüsen- und Hypophysenbläschen, auf der andern durch die hyalinen Thromben und hyalinen Balken der pseudomembranösen Schleimhautentzündungen gekennzeichnet werden, suchte man von verschiedenen Seiten aus eine schärfere Begriffsbestimmung vorzunehmen. Klebs (14) hat dies jedenfalls in scharfer und nach meiner Ueberzeugung glücklicher Weise dadurch zu thun gesucht, dass er diejenigen Hyaline v. Recklinghausens, welche nachweisbarer Weise als epitheliale Ausscheidungen betrachtet werden müssen, unter dem alten Namen „Kolloid“ vom Hyalin trennt, und das eigentliche Hyalin als rein parablastische Bildung betrachtet. Ernst (7) hat dagegen ein anderes und, wie mir scheint, weit unsichreres Unterscheidungskriterium einzuführen gesucht, nämlich das tinktorielle Verhalten. Was die färberischen Eigenschaften des Hyalins anbetrifft, so hat ja v. Recklinghausen besonders die sauren Anilinfarbstoffe (Eosin, Säurefuchsin) zur Färbung verwendet; Kamocki (13) hat in neuester Zeit angeführt, dass ausser Säurefuchsinfärbung, noch die Färbung nach der Weigertschen Fibrinmethode, die Russelsche Färbung und die mit Thionin, wodurch es einen Seledinfarbenton erhält, anwendbar sei. Ernst machte nun die Bemerkung, dass sich scheinbar gleichartige hyaline Substanzen bei Anwendung des van Giesonschen Farbengemisches (150 ccm conc. wässerige Pikrinsäurelösung + 3 ccm conc. wässerige Säurefuchsinlösung) different verhalten, indem ein Teil purpurrot, ein anderer Teil dagegen orangengelb gefärbt wird. Seine systematisch mit dieser Methode ausgeführten Untersuchungen hatten das Ergebnis, dass die vom Blutgefässbindegewebsapparat abzuleitenden Hyaline (interstitielles Hyalin in der Schilddrüse, hyaline Glomeruli in Nieren, Hyalin in den Ovarien, hyaline Gitterwerke in Geschwülsten) durch Säurefuchsin intensiv rot, die dagegen von Epithelien abstammenden eine orangegelbe Mischfarbe annehmen. Da sich aber zwischen diesen Extremen noch reichliche Farbenübergänge nachweisen liessen, besonders bei den sogenannten hyalinen Nierenzylindern, die nach Ernst chemisch und genetisch sehr verschieden sind, und da Ernst nachgewiesen zu haben glaubt, dass durch das verschiedene Verhalten zu einer Färbung auch die chemische Verschiedenheit abgeleitet werden dürfe, so schliesst er, dass es viele Hyaline (in dem bisher gebräuchlichen Sinne) giebt, unter denen er zunächst hauptsächlich 2 Arten, das epitheliale und konjunktivale Hyalin trennen will. Schon Pick (29) hat gegen die ganze Beweisführung Ernsts

geltend gemacht, dass es sehr misslich sei, namentlich bei Farben mit komplizierter molekularer Struktur die Farbenreaktion als alleiniges chemisches Charakteristikum anzusehen; er hat aber weiter noch gezeigt, dass gerade hyaline Thromben — also exquisites konjunktivales Hyalin im Ernstschen Sinne — sich nicht rot, sondern gelb, wie „colloide" Massen färben. Nach meiner Meinung ist die ganze Ernstsche Beweisführung sowohl in ihren prinzipiellen Voraussetzungen, wie in ihren einzelnen Begründungen hinfällig. Die Voraussetzung, dass das verschiedene Verhalten von Substanzen bei Anwendung von Farbstoffgemischen, eine verschieden chemische Zusammensetzung beweise, hat dann eine gewisse Berechtigung, wenn 1. die in dem Farbengemisch vorhandenen Farben chemisch stark different sind (z. B. die eine Farbe basisch, die andere sauer) und 2. die Beziehungen konstanter Natur sind. Wenn es sich aber um zwei saure Farbstoffe handelt, so ist selbst bei starken Unterschieden im Säuregrad nicht sehr viel mit den differenten Färbungen anzufangen, so kann man z. B. bei Anwendung des Bergonzinischen Farbengemisches (Methylgrün, Säurefuchsin, Goldorange) nicht selten granulierte Bindegewebszellen finden, deren Granula bald rot, bald orange gefärbt sind; wenn dieses verschiedene Verhalten in einem und demselben Schnitt stattfindet, so kann noch daran gedacht werden, dass es sich um chemische oder wenigstens physikalische Unterschiede handelt, wenn dagegen, wie ich öfter beobachtet habe, in verschiedenen Schnitten desselben Objektes bald alle Granula rot, bald orange gefärbt sind, so kann das nur an einer gewissen Unvollkommenheit der Methode liegen. Und so könnte auch das verschiedene Verhalten hyaliner Substanzen zur van Giesonschen Methode auf einer derartigen Launenhaftigkeit der Färbung beruhen; und das muss wohl für alle solche Fälle angenommen werden, wo das Verhalten ein sehr inkonstantes ist. In denjenigen Fällen aber, wo gewisse konstante scharf ausgeprägte Unterschiede vorliegen, könnte auch noch eine verschiedene Dichtigkeit der hyalinen Substanzen oder die Verschiedenheit des Grundgewebes Ursache der verschiedenen Färbung sein. Im einzelnen aber sind folgende Punkte gegen Ernst einzuwenden. 1. Die hyalinen Thromben, die nach Ernsts Ansicht sich rot färben müssten, verhalten sich sehr verschieden; meist werden sie gelb, nur sehr selten intensiv rot, mitunter leicht rot gefärbt. 2. Die hyalinen Harncylinder, die sich nach der Weigertschen Methode blau färben und nach Ernst hyalin umgewandeltes Fibrin sind, also ebenfalls als konjunktivales Hyalin rot gefärbt werden müssten, färben sich nach Ernsts eigener Angabe, sowie meiner eigenen und meines Schülers Burmeister Untersuchungen, ebenfalls orangengelb. 3. Die colloiden Ausfüllungen der Schilddrüsenbläschen färben sich, wie v. Kahlden angiebt und ich eben-

falls gefunden habe, mitunter rötlich, obgleich sie zweifellos epithelialer Abkunft sind. 4. Könnte man auch noch das sehr verschiedene Verhalten der Russelschen Fuchsinkörperchen anführen; doch soll darauf wegen der nicht völligen Klarheit, die über diesen Gegenstand herscht, kein grosser Wert gelegt werden. Trotzdem ich aus diesen Gründen die Ernstsche Scheidung des Hyalins verwerfen muss, will ich doch gerne den Vorteil der Methode anerkennen, die für manche Fälle ohne weiteres gestattet, die Hyaline verschiedener Abstammung im gleichen Objekt sinnfällig zu unterscheiden. Der Hauptvorteil, welcher Ernst völlig entgangen ist, liegt nach meinen Beobachtungen aber vielleicht darin, dass wir mit ihr erkennen können, ob neben dem Hyalin noch eine andere, bindegewebige Substanz vorhanden ist. Wenn wir uns an die ganz intensive Rotfärbung halten, so wird von allen Hyalinen nur das hyalin umgewandelte Bindegewebe intensiv rot gefärbt, ebenso wie jedes homogene, derbe, sklerotische Bindegewebe purpurrot wird. Das geschieht aber nicht deswegen, weil das Hyalin ein anders geartetes ist, sondern weil schon die normale Bindegewebsfaser intensiv rot gefärbt erscheint und die Substanzen, welche diese Färbung bedingen, auch in dem hyalin degenerirten Bindegewebe noch vorhanden sind. Deswegen färben sich auch die hyalinen Thromben nur orangegelb und ebenso nimmt interessanterweise auch die hyalin degenerierte glatte Muskelfaser, welche schon normalerweise sich orangegelb färbt, eine Orangenfarbe an, obgleich bei ihr die Entstehung der hyalinen Degeneration wohl am meisten der des Bindegewebes entspricht. Das Ergebnis dieser Untersuchungen würde also gerade das Umgekehrte von dem sein, was Ernst erwiesen zu haben glaubt: dass nämlich reine hyaline Substanzen, auch wenn sie verschiedener Genese sind, gleichartig gefärbt werden und die verschiedene Färbung nur durch verschiedenartige Beimischungen bedingt ist. Muss man demnach den Ernstschen Einteilungsversuch als gescheitert ansehen, so scheint mir dagegen die Klebssche Einteilung durchaus annehmbar, namentlich, wenn man von dem parablastischen Hyalin, ausser dem epithelialen auch noch das sekretorische, im weitesten Sinne, abtrennt. Wir würden dann also unter dem Begriffe des epithelialen Hyalins (Colloid), diejenigen hyalinen Substanzen zusammenfassen, welche aus Epithelien durch Sekretion oder Zerfall hervorgegangen sind, während wir unter sekretorischen diejenigen verständen, welche aus anderen Zellen durch Sekretion, ohne Zelldegeneration, frei werden können (Fuchsinkörperchen). Freilich ist auch diese Einteilung keine scharf logische und wäre es dann vielleicht noch besser, wenn man einteilte in I. Sekretorisches und degeneratives intracellulär gebildetes Hyalin (colloid), a) epitheliales, b) conjunktivales. II. Extracellulär entstehendes Koagulationshyalin a) häma-

togenes, b) konjunktivales. Der Vorzug dieser Einteilung bestände darin, dass eine chemische Unterscheidung, über die wir vorläufig auch nichts aussagen können, gar nicht versucht wird; der Nachteil muss darin gesehen werden, dass die Genese, die naturgemäss strittig sein muss, zum Einteilungsprinzip erhoben wird. Immerhin erscheint mir diese Einteilung auf Grund unserer heutigen Kenntnisse nicht unzweckmässig und habe ich deswegen die unter I angeführten colloiden Substanzen bereits besonders besprochen.

Vorkommen der hyalinen Degeneration. Halten wir uns an unsere Einteilung, so können wir bei II. a) Hämatogenes Hyalin zwei Hauptgruppen unterscheiden: 1. die hyaline Thrombose und 2. das exudative Hyalin. ad 1. Schon v. Recklinghausen hat hyaline Gerinnungen auf der Gefässwandung und dem Endocardium, in Aneurysmen und Haematomen beschrieben, ferner besonders die Aufmerksamkeit auf hyaline Verstopfungen der Kapillaren gelenkt, welche er bei diphtherischen Entzündungen, hämorrhagischen Lungeninfarkten, kroupöser Pneumonie, akuter interstitieller Nephritis, bei Ergotinvergiftung etc. beobachten konnte. Diese Beobachtungen sind dann erweitert worden durch Hanau (8, 9), der experimentell durch Injektion von Fermentblut oder Leberzellenhyaline Thrombose erzeugte, Klebs (14, 15), welcher bei Glaukom in Kapillaren der Choroidea, bei Chorea hereditaria in Gehirngefässen, bei Eklampsie in Leber-, Lungen- und Gehirnkapillaren, bei Influenza in Lungenkapillaren, ferner bei Altersgangrän kapilläre hyaline Thrombosen fand, Welti (39), der sie bei Verbrennungen, und Kriege (17), welcher sie bei Erfrierungen nachweisen konnte. Umfassendere Untersuchungen liegen dann besonders vor von Manasse (25), während Pick gelegentlich des Auffindens von hyalinen Thromben in einem Uterussarkom, seine allgemeinen Auseinandersetzungen nur auf Grund des einen Falles vortragen kann. Manasse fand in 20 Fällen bei Individuen, die an einer ernsten Infektionskrankheit gestorben waren (Typhus abdominalis, Pneumonie, Peritonitis, Pyämie, Diphtherie, Meningitis, Puerperalfieber), sowohl in Kapillaren, wie in mittleren und grösseren Gefässen des Gehirns bald feinkörnige hyaline Massen, bald kleinere und grössere hyaline Kugeln, die sich nach der Weigertschen Methode gut färbten, während er in 19 anderen Fällen an Individuen, die nicht an akuten Infektionen gestorben waren, solche Gebilde vermisste. Auch experimentell konnte er an einem Hunde durch intravenöse Injektion einer fauligen Macerationsflüssigkeit solche hyaline Thromben in Gehirngefässen erzeugen, so dass damit der positive Beweis für das intravitale Zustandekommen der Thromben geliefert wurde. Manasse kommt daher zu dem Schluss, dass 1. bei akuten Infektionskrankheiten in den Gehirngefässen hyaline Ballen und Thromben konstant nachgewiesen sind und 2. diese

Thromben intravital entstehen. Ich möchte gleich hier bemerken, dass ich die Konstanz von Manasse's Befunden nicht bestätigen kann, so habe ich sie bei einem Gehirnabscess und akuter tuberkulöser Meningitis vermisst, bei Pneumonie und Influenza allerdings gefunden. — Die Befunde von Klebs bei Eklampsie habe ich (21) bestätigt und weiter noch gezeigt, dass auch bei anderen Prozessen, bei denen Leberzellen in die Blutbahn treten, hyaline Thromben vorkommen, während an andere Parenchymzellenembolieen (Placentar- und Knochenmarksriesenzellen) nur ausnahmsweise hyaline Thromben anschliessen. — ad 2. Das exudative Hyalin findet sich vor allem bei allen pseudomembranösen, mit Nekrose einhergehenden Entzündungen in Form von sich verflechtenden Balken und Knollen. v. Recklinghausen bezeichnet sie geradezu als „die Hauptmasse der diphtheritischen Pseudomembranen". Weigert (38) wies besonders darauf hin, dass bei den fibrinösen Entzündungen seröser Häute sehr oft die Auflagerungen hyalin werden oder wenigstens die tiefsten (ältesten) Schichten der Auflagerungen hyalin sind. v. Recklinghausens Schüler Wieger wies bei chronischer Lymphdrüsenentzündung und in Tuberkeln Hyalin nach und auch hier wird es nicht gut anders, wie als ein exudatives Produkt angesehen werden können, nachdem durch meinen Schüler O. Falk[1]) das häufige Vorkommen von Fibrin in Tuberkeln nachgewiesen ist. — II. b) das konjunktivale Hyalin tritt auf 1. bei chronischen Entzündungen aller Art als hyaline Entartung der Kapillarwandungen (v. Recklinghausen) und neugebildeter Bindegewebsfasern, ferner als hyaline Entartung von Kapillarwandungen bei Erfrierungen (Kriege) und bei Altersveränderungen im Gehirn (Holschewnikoff (12)), 2. in a) einfach hyperplastischen Tumoren der Konjunktiva — Raehlmann (30), Vossius (37) — der Zunge und des Kehlkopfs — Ziegler (42), Grawitz — der Lunge, Zunge, des Epikards und des Darms — Wild (41). b) in angiosarkomatösen Tumoren, den sogenannten Cylindromen; doch handelte es sich in diesen Fällen nicht immer um wirklich hyaline, sondern öfter um richtige mucinöse Degeneration. In den einfachen bindegewebigen Neubildungen handelt es sich vorwiegend um eine Entartung der Bindegewebsfasern, während bei den Angiosarkomen die Gefässe Hauptsitz der hyalinen Degeneration sind, ferner in den sogenannten Psammomen (Ernst). 3. als hyaline Degeneration der quergestreiften und glatten Muskulatur, die Beneke (1) auch experimentell zu erzeugen wusste.

Entstehung und Wesen der hyalinen Degeneration. Hier sind im wesentlichen drei Ansichten aufgestellt. v. Recklinghausen und seine Schüler (Holschewnikoff, Kriege, Manasse) leiten die

---

1) Über die exudativen Vorgänge bei der Tuberkelbildung. Virch. Arch. Bd. 139. S. 319.

hyaline Substanz im allgemeinen von dem Zellprotoplasma, unser Koagulationshyalin, im besonderen von weissen Blutkörperchen, eventuell auch von Gefässendothelien ab; Klebs will wenigstens bei der hyalinen Thrombose die hyalinen Pfröpfe aus roten Blutkörperchen hervorgehen lassen, während Weigert in der Hyalinbildung in allen Fällen einen Koagulationsvorgang erblickt und für viele Fälle eine Umprägung fibrinöser Massen in hyaline annimmt. v. Recklinghausen und seine Schule führen für ihre Auffassung folgendes an: 1. Werden lebende Zellen, insbesondere Wanderzellen, mit Salzlösungen oder konz. Harnstofflösungen behandelt, so treten Haufen von Kugeln ganz hyaliner Substanz aus, die sich allmählich durch Zusammenfliessen zu Schollen und Zapfen ausbilden, welche an Grösse weit über die Dimensionen einzelner Zellen hinausgehen. Sie finden sich besonders häufig auf den postmortalen Blutgerinnseln der Venen, am leichtesten an denen der Leber; ferner als hyaline Körner und Kugeln in kleinen Gefässen, bei Infektionskrankheiten neben roten und farblosen Blutkörperchen in dem lockeren Filz der Fibrinfasern, ohne mit diesen in irgend einem direkten Zusammenhang zu stehen. Entzieht man ferner Fröschen einige Tage Wasser oder setzt sie in stärkere 3—4%ige Salzlösungen, so erscheinen besonders im Leberblute solche hyalinen Kugeln schon im Leben, welche ebenfalls aus dem Zellprotoplasma stammen müssen. Manasse beobachtete in einer Pharynxtonsille, welche mit einer Zange herausgenommen und dabei gedrückt war, zahllose helle glänzende Tropfen, die durch Zusammenfliessen die sonderbarsten Figuren bildeten und wie die mikroskopische Beobachtung ergab, unzweifelhaft aus Leukocyten ausgepresst waren. 2. Die hyalinen Balken in den diphtherischen Entzündungen grenzen sich von dem oft gleichzeitig vorhandenen Fibrin so scharf ab, dass sie schon deswegen eine andere Entstehung haben müssen. Besonders mit Rücksicht auf die gleichartigen Vorkommnisse innerhalb von Lymphknoten und Tuberkeln erscheint es auch hier wahrscheinlich, dass die alten und neu auftretenden Wanderzellen die Lieferanten des Hyalins sind. 3. Das Auftreten von hyalinen Thromben und hyalinen Balken und Körnern in Extravasaten, Hämatocelen, Aneurysmen, endoarteritischen Verdickungen etc. dürfte ebenfalls auf die farblosen Blutzellen und Endothelien zurückzuführen sein, denn sie treten unter Umständen auf, wo sonst eine Ansammlung von weissen Blutkörperchen, weisse Thrombenbildung beobachtet wird. Auch Kriege glaubt deswegen die hyalinen Thromben seiner Erfrierungsversuche von weissen Blutkörperchen ableiten zu müssen und v. Recklinghausen führt noch an, dass bei flüchtiger Applikation von Äther oder Ammoniak auf das blossgelegte Mesenterium Thrombose durch farblose Blutkörperchen eintritt, die nach und nach zu gleichmässigen Massen verschmelzen.

Schon die Anführung dieser Gründe zeigt, dass sie nicht sehr beweiskräftig sind, sondern dass es sich nur um gewisse Analogien handelt. Weigert hat besonders für die hyalinen Balken der pseudomembranösen Schleimhautentzündungen gezeigt, dass hier niemals Hyalin in Schollen auftritt, die den weissen Blutkörperchen an Grösse und Gestalt gleichen, niemals noch erhaltene Leukocyten in genügender Anzahl mit Beziehungen zum Hyalin gefunden werden. Auch die Beobachtungen über Austritt hyaliner Kugeln aus den Leukocyten, wie sie von Recklinghausen und Manasse gesammelt worden sind, sind nicht völlig beweisend, weil solche hyaline Tropfen fortwährend auch aus anderen Zellen austreten können. Die Kugeln, die man im Froschblut unter verschiedenen Bedingungen auftreten sieht, sind nach meiner Meinung nicht ohne weiteres mit den gewöhnlichen hyalinen Thromben zu identifizieren und hier ist es in der That gar nicht zu entscheiden, ob sie aus weissen oder roten Blutzellen hervorgehen; sie stimmen in vieler Beziehung mit den Russelschen Fuchsinkörperchen überein, werden durch Osmiumsäure dunkelbraun, verhalten sich überhaupt so wie Lecithin, so dass man wohl daran denken könnte, dass sie aus roten Blutkörperchen entstanden sind. Aber ich halte es nicht gut für möglich, eine sichere Entscheidung zu treffen, obgleich auch die Beobachtung für eine Entstehung aus roten Blutkörperchen spricht, dass sie bei Winterfröschen, wo rote Blutzellen reichlicher zu Grunde gehen, fast ausnahmslos in Blutgefässen gefunden werden. In der Leber sieht man dann oft daneben, dicht an Blutgefässen, typische Fuchsinkörperchen liegen. — Auch der 3. Punkt, das Vorkommen von hyalinen Thromben unter Bedingungen, wo sonst weisse Thromben vorkommen, ist nicht mehr beweisend, seitdem die Untersuchungen von Eberth und Schimmelbusch gezeigt haben, dass bei der Thrombenbildung nicht nur weisse Blutkörperchen, sondern auch Blutplättchen beteiligt sind und Hanau (9) hat direkt für die bei Ätherinjektionen auftretenden hyalinen Thromben eine Entstehung aus Blutplättchen wahrscheinlich gemacht.

Noch weniger kann allerdings die zuerst von Langhans, dann von Klebs ausgesprochene Ansicht von der Entstehung des Hyalins aus roten Blutkörperchen für bewiesen angesehen werden. Klebs selbst nimmt auch nicht wohl eine direkte Umwandlung roter Blutzellen in Hyalin an, sondern betrachtet nur die Blutplättchen, aus denen die hyalinen Thromben entstehen sollen, als Globulinniederschläge aus roten Blutkörperchen. Schon v. Recklinghausen hat gegen Langhans eingewendet, dass die hyalinen Thromben völlig farblos sind und daher gar keine Beziehungen zu den Erythrocyten zu besitzen scheinen; noch weiter kann man darauf hinweisen, dass auch in der Nähe von hyalinen Thromben rote Blutkörperchen meist ebenso vermisst werden, wie Leukocyten; ferner, dass sie

auch unter Umständen entstehen, wo nachweisbar keine roten Blutkörperchen, wohl aber andere Zellen (Endothelien, Leberzellen), in der Blutbahn zerfallen.

Die von Weigert begründete Auffassung, dass Fibringerinnung, Koagulationsnekrose und Hyalinbildung ausserordentlich nahe verwandte Prozesse seien, stützt sich auf folgende Punkte. 1. Gehen bei der Hyalinbildung, in ähnlicher Weise, wie bei der Koagulationsnekrose, die Kerne verloren; beide Substanzen — die koagulationsnekrotischen und hyalinen — zeigen grosse Neigung zur Verkalkung. 2. Vorher geronnene Massen können später hyalin werden: z. B. das kanalisierte Fibrin, ferner die älteren Auflagerungen bei fibrinösen Entzündungen seröser Häute. 3. Ein und dasselbe Agens bringt an einer Stelle Hyalinbildung, an einer anderen Stelle Fibringerinnung hervor (die Auflagerungen im Rachen bei der Diphtherie bestehen aus hyalinen Balken, in der Luftröhre dagegen aus Fibrin). 4. Bei Prozessen, die sonst zur Verkäsung (Koagulationsnekrose) führen, ja neben ihnen treten hyaline Bildungen auf — hyaline Tuberkel; auch hier handelt es sich kaum um zwei prinzipielle verschiedene Veränderungen, sondern um denselben Prozess in verschiedenen Entwickelungsstadien. — In neuerer Zeit hat man zur Stütze dieser Ansicht noch hinzugefügt, dass sich bei Anwendung der Weigertschen Fibrinmethode manche hyaline Substanzen in fädiges Fibrin auflösen lassen, wie z. B. die hyalinen Thromben in Lungeninfarkten (Schäffer), andere, wie O. Israel und Ernst, haben sogar aus dem färberischen Verhalten hyaliner Nierencylinder die fibrinöse Natur derselben erschliessen wollen. — Weigert hat im weiteren versucht zu erklären, warum das eine Mal eine richtige Fibringerinnung, das andere Mal eine Hyalinbildung eintritt. Nach seiner Meinung sind es zwar durchaus nicht immer die gleichen Bedingungen, welche das Hyalinwerden und Versintern der koagulierten Massen hervorrufen, aber ein Umstand scheint ganz besonders die Hyalinbildung zu begünstigen, nämlich die Einwirkung eines sehr bedeutenden Plasmaüberschusses auf die geronnenen oder gerinnenden Substanzen. Dieser Plasmaüberschuss kann sich in verschiedener Weise einstellen, a) dadurch, dass der Plasmastrom besonders lange und gründlich einwirkt, was namentlich dann der Fall sein wird, wenn die Flüssigkeit zwischen die einzelnen auseinandergewichenen Teile der geronnenen Massen hineingelangen kann — Langhans kanalisiertes Fibrin, längere Zeit bestehende Infarkte, manche Formen der Verkäsung. b) Ist das Verhältnis zwischen Plasma und den selbst in bedeutender Menge absterbenden oder abgestorbenen Protoplasmamassen auch nur relativ zu Gunsten der Flüssigkeit, so tritt von vornherein eine Hyalingerinnung ein. Beispiel: Die Hyalinbildung bei der Rachendiphtherie. c) Ist die Flüssigkeit auch nicht in besonderer

Menge vorhanden, die Grösse der gerinnenden Substanzklumpen aber eine sehr geringe, wie das z. B. der Fall ist, wenn in einem Organ das gefässführende Stroma erhalten bleibt, während die Parenchymzellen absterben, so kommt es ebenfalls sofort oder sehr rasch zur Hyalinbildung. (Niereninfarkte, wachsige Muskeldegeneration.)

Wenn wir uns bereits oben im grossen und ganzen zu Gunsten der Weigertschen Anschauung entschieden haben, so geschah das aus folgenden Gründen. Bei der hyalinen Thrombenbildung ist 1. unter Umständen direkt nachweisbar, dass die scheinbar hyalinen Massen aus fädigem Fibrin zusammengesetzt sind, 2. treten hyaline Thromben unter allen den Bedingungen auf, unter denen auch eine echte Blutgerinnung eintritt. Und zwar ist es hier besonders gut nachzuweisen, wie gerade dort unter solchen Bedingungen, wo ausgedehnte Ansammlung von Leukocyten eintritt, hyaline Thromben nicht entstehen, wohl aber dann, wenn sich lokal nur wenig zellige Elemente oder geringe Protoplasmabestandteile (Blutplättchen) ansammeln. Bei Zerfall von Leberzellen, die niemals in grösseren Mengen in der Blutbahn auftreten, entstehen Blutplättchen — und hyaline Thromben; und hier gelingt es oft geradezu Übergänge zwischen den noch deutlich körnigen und bereits homogenen Pfröpfen nachzuweisen. Freilich soll auch hier nochmals hervorgehoben werden, dass das positive Verhalten zur Weigertschen Färbung allein noch nicht beweist, dass hyaline Gebilde durch Gerinnung entstanden; überhaupt soll die Hyalinbildung nur mit der Gerinnung verglichen, nicht identifiziert werden. — Fast noch stärker spricht für die Bedeutung der Plasmadurchströmung das Auftreten hyaliner Massen bei chronischen Entzündungen und tuberkulösen, käsigen Herden. Hier ist die Hyalinbildung unserem Verständnis dadurch noch näher gerückt, seitdem von mir und Falk der Nachweis geführt ist, dass auch bei der Tuberkelbildung serös-fibrinöse Exudationen eine grosse Rolle spielen. Endlich wird man auch die Hyalinbildung in hyperplastischen Bindegewebstumoren und Sarkomen auf eine stärkere Durchströmung und Umspülung des Gewebes mit Flüssigkeit zurückführen müssen. Wenn Klebs gerade diesen hyalinen Bildungen einen proliferativen Charakter zuspricht, weil hier die Hyalinbildung mit der Proliferation der Zellen Schritt hält, so ist das doch eine missverständliche Deutung. Wenn man selbst bei den Endotheliomen das im Lumen der neugebildeten Zellschläuche liegende „Hyalin" mit dem interstitiellen identifizieren wollte, so könnte man denselben nicht einen proliferativen, sondern viel eher einen degenerativen Charakter beilegen, da gerade in den frischesten Teilen der Neubildungen die hyalinen Kugeln vermisst werden; aber um dieses Hyalin handelt es sich gar nicht, sondern vielmehr um das interstitielle, die hyalinen Balken und Schläuche, denen die proliferierenden Zellen als

ein Mantel aufsitzen. In dieser Beziehung erscheint es mir besonders wichtig, dass man in allen Angiosarkomen, in mehr oder weniger ausgesprochener Weise hyaline Degeneration finden kann. Hier gehören die hyalinen Massen stets den Gefässwandungen an, um die herum die Zellenwucherung stattfindet; die hyaline Entartung scheint dann durch zwei Momente bedingt 1. durch den in Folge der Zellwucherung immer stärker zunehmenden Druck, welcher auf den Blutgefässen lastet. 2. Durch die stete Umspülung der äusserst dünnwandigen Gefässe mit Flüssigkeit; deswegen findet man hyaline Degenerationen auch vor allem in solchen Geschwülsten, in denen die Zellwucherung um dünnwandige Gefässe gruppiert ist (Angiosarkomen, Hämo- und Lymphangiomen) und man findet sie in den Angiosarkomen so regelmässig und so viel häufiger, wie in einfachen Angiomen, weil bei ihnen auch die starke Zellproliferation, welche zu Ernährungsstörungen in den Gefässwandungen leicht Anlass giebt, in ausgedehnter Weise vorhanden ist. — Freilich sei hier nochmals hervorgehoben, dass nicht alles „Hyalin" in Geschwülsten auf diese Weise entsteht und als Koagulationshyalin betrachtet werden darf — so müssen wir z. B. nach meiner Auffassung gerade in den Cylindromen unterscheiden 1. ein sekretorisches, bezw. degeneratives endotheliales Hyalin und 2. unser extracellulär gebildeten Koagulationshyalin. — Wenn wir den Unterschied zwischen dem sekretorischen und dem Koagulationshyalin nochmals scharf hervorheben sollen, so besteht er darin, dass Substanzen, die vielleicht in chemischer Beziehung übereinstimmen oder einander wenigstens nahe verwandt sind, auf verschiedene Weise entstehen: einmal dadurch, dass durch irgend welche Einflüsse das Zellprotoplasma oder wenigstens Teile davon in hyaline Substanz umgewandelt werden und als bereits fertig gebildetes Hyalin aus den Zellen heraustreten; zweitens dadurch, dass absterbendes Zellprotoplasma durch reichliche oder fortgesetzte Durchtränkung mit Flüssigkeit in die starre, hyaline Modifikation umgewandelt wird. Ob freilich der Unterschied in der Entstehung ein so grosser ist, wie es vorläufig scheint, das festzustellen muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

In der Erforschung der amyloiden Degeneration sind es nach wie vor 5 Punkte, auf welche sich das Interesse der Forschung konzentriert. 1. Der Begriff der amyloiden Degeneration. 2. Sitz und Vorkommen des Amyloids. 3. Die Beziehungen zwischen dem Hyalin und dem Amyloid. 4. Die Resorbirbarkeit des Amyloids. 5. Die Theorie der Amyloidbildung.

ad 1. Der Begriff der amyloiden Entartung schien eine Verschiebung dadurch zu erleiden, dass nach Auffindung der Anilinfärbung für das Amyloid das Gebiet der amyloiden Degeneration eine Erweiterung zu erfahren schien. Es musste daher die Frage aufgeworfen werden, inwieweit die angegebenen Reaktionen und Färbungen charakteristisch für das Amy-

loid sind und ob man mit Virchow nur das Amyloid nennen darf, was die Jodschwefelsäurereaktion giebt. Gegen die Bedeutung der Methyl- und Gentianaviolettfärbung ist von verschiedenen Autoren (Virchow, Köster, Stilling (34), Lubarsch (23)) eingewendet worden, dass auch andere Substanzen wie Colloid und Hyalin damit gefärbt werden können, während Orth (Lehrbuch) die Reaktion für so zuverlässig hält, dass er auf Grund der Gentianaviolettfärbung das Vorkommen amyloider Nierenzylinder für bewiesen hält und ganz allgemein die Anilinviolettreaktion für mindestens ebenso typisch erklärt, wie die Jodreaktion, während Birch-Hirschfeld (2, 3) und Wichmann (40) die Anilinviolettreaktion nur dann für typisch halten wollen, wenn die Differenzierung mit Essigsäure vorgenommen wird und die hyaline Substanz dann eine „leuchtend" rote Färbung annimmt. Ich halte die Meinung Wichmanns, dass alles auf die Anwendung der Essigsäure als Differenzierungmittel ankommt nicht für richtig, denn auch bei dieser Methode — die ich übrigens stets benutzt habe — können Dinge, wie Amyloid gefärbt werden, die nichts mit Amyloid zu thun haben, wie das Colloid der Schilddrüse und Schleim, namentlich Mucinfäden nehmen oft genug eine sehr deutliche hellrote, wenn auch nicht gerade leuchtend rote Farbe an; hyaline Nierenzylinder, auch die hyalinen Tropfen der Magenschleimhaut werden dabei mitunter, nicht nur schwach, sondern ausgeprägt rot gefärbt. Man darf also thatsächlich nicht den Satz aufstellen, dass alles, was durch Anilinviolett rot gefärbt wird, Amyloid ist. Trotzdem stellt die Methode eine grosse Bereicherung dar, und trotzdem darf man nicht etwa verlangen, dass nur das als Amyloid anerkannt werden darf, was die Jodschwefelsäurereaktion giebt. Denn es wird wohl allgemein anerkannt und von Wichmann und Eberth[1]) besonders hervorgehoben, dass auch die Jodschwefelsäurereaktion nicht selten im Stiche lässt und sogar an einem und demselben Objekt verschieden ausfällt; ferner hat Hansemann (10) in einem Fall beobachtet — und das wurde von Virchow geradezu als ein wesentlicher Fortschritt bezeichnet — dass die amyloide Substanzen nur in einem Teile der Organe, nämlich in Nieren, Darm und Schilddrüse und den grösseren Herzgefässen die Jodreaktion gaben, während in Milz, Leber und Lymphknoten nur die Anilinviolettreaktion erzielt werden konnte. Ich kann diesem Falle zwei an die Seite stellen, in denen nur in der Milz, welche auch ganz allein makroskopisch amyloid erschien, die Jodreaktion zu erzielen war, während in Niere, Leber, Magen, Darm und Herz, in denen übrigens nicht die Kapillaren, sondern fast nur die grösseren Gefässe erkrankt waren, lediglich die Gentiaviolettreaktion erhalten wurde. Man wird deswegen durchaus zugeben müssen, dass durch die Einführung

---

[1]) Mikroskop. Technik 1894. S. 167.

der Anilinviolettreaktion das Gebiet des Amyloids erweitert ist und man wird folgende Grenzen für die Geltung dieser Reaktion feststellen können, 1. hat sie überall dort Giltigkeit, wo sie mit der Jod- bezw. Jodschwefelsäurereaktion übereinstimmt (abgesehen von den Corpora amylacea), 2. wird sie auch ohne eine derartige Übereinstimmung als positive Amyloidreaktion angesehen werden müssen, wenn die reagierenden Substanzen optisch, chemisch und in der Form mit amyloiden Substanzen übereinstimmen, sowie unter Bedingungen auftreten, bei denen erfahrungsgemäss amyloide Degeneration erwartet werden kann. — In chemischer Hinsicht wäre noch zu bemerken, dass Kostjurin (16) im Laboratorium von E. Ludwig (Wien) gezeigt hat, dass die amyloide Substanz in stark zerkleinertem Zustand vom Magensaft verdaut wird. Tschermak (36) bestätigte letzteres und fand weiter, dass durch Trypsinverdauung, sowie durch Erhitzen mit Wasser und Alkalien Amyloid leicht gelöst wird. Dabei erhält man gelöstes Amyloid, Albuminate, primäre und sekundäre Albumosen, sowie Pepton; auffälligerweise sollen alle diese Produkte die Reaktionen der Muttersubstanz geben. Tschermak hält das Amyloid für eine besonders modifizierte Koagulationsform des cirkulierenden Eiweisses, wahrscheinlich des Serumalbumins bei allgemeiner Amyloidentartung, des Zellplasmas bei lokaler Amyloidbildung.

ad 2. Die früher allein herrschende Auffassung, dass Amyloid in den Zellen gebildet und abgelagert wird, ist fast vollkommen verlassen. v. Recklinghausen unterscheidet zwar noch zwei Arten der Amyloidablagerung 1. innerhalb der Zellen und 2. zwischen den Zellen (interstitiell) und auch Orth hält es wenigstens für möglich, dass die Epithelien der Harnkanälchen amyloid erkranken können, aber positive Beobachtungen liegen kaum vor, Orth selbst giebt sogar direkt an, dass er eine derartige Epitheldegeneration niemals beobachtet habe. Nur Schuster (33) hat wieder in neuerer Zeit die Behauptung aufgestellt, dass Nierenepithelien amyloid entarten können, auf Grund eines selbst beobachteten Falles. In einer chronisch und ungleichmässig indurierten Niere fand er glänzende Massen in der Marksubstanz, die auf Jodzusatz bereits eine blaugrüne Farbe annahmen und durch Gentianaviolett rot gefärbt wurden; die Glomeruli und alle Arterien der Rinde waren völlig frei, dagegen bildeten die amyloiden Massen in der Marksubstanz zylinderähnliche, langgestreckte mit zentralem Lumen versehene Formen. Einen Teil derselben hält Schuster für amyloid entartete Tunicae propriae, einen andern dagegen für amyloide Epithelien und Zylinder. Er führt hierfür folgendes an: 1. konnte man mitunter auf einer gut kenntlichen normalen Tunica propria einen amyloiden breiten Saum wahrnehmen, der am zentralen Teil oft eigentümlich quer gegestrichelt war; 2. waren sonst mit leidlich normalem Epithelbelag ausge-

stattete gerade Kanälchen an einzelnen Stellen, wo die Kerne fehlten, mit bröckeligen amyloiden Schollen angefüllt; 3. fehlten an einzelnen Stellen die Epithelien vollkommen, während die Harnkanälchenlumina amyloid aufgequollen war. — Es liegt auf der Hand, dass diese Beobachtungen nicht eindeutig sind, namentlich 1 und 3 ist leicht dadurch zu erklären, dass die Epithelien zugrunde gingen und völlig degeneriert wurden, während eine zwischen Membrana propria und Epithelien gelegene Substanz amyloid degenerierte, ähnlich, wie man mitunter zwischen der Grundmembran und den Epithelien hyaline Substanzen finden kann; und auch Punkt 2 kann in gleicher Weise erklärt werden, nur mit dem Zusatz, dass hier die starren Massen noch weiter ins Lumen hineingelangten und als amyloide Zylinder liegen blieben. Jedenfalls kann dieser eine Fall — bei dem es sich zudem um sehr altes und lokal ausgedehntes Amyloid handelte — nicht die durch viele Beobachtungen gesicherte Thatsache umstossen, dass überall, wo man mit einiger Sicherheit, Entstehung und Ausbreitung der amyloiden Degeneration verfolgen kann, die zelligen Elemente frei gefunden werden. Das hat in neuerer Zeit besonders Birch-Hirschfeld (2) für die Leber überzeugend nachgewiesen und Wichmann hat durch sehr sorgsame Untersuchungen, die sich über sämtliche Organe und Gewebe des Körpers erstrecken, gezeigt, dass ganz ausschliesslich das Bindegewebe der amyloiden Entartung anheimfällt, oder doch wenigstens die Amyloidsubstanz stets interstitiell abgelagert ist. Ich kann mich auf Grund vieler und fortgesetzter Untersuchungen Wichmann nur anschliessen und möchte besonders betonen, dass auch die glatte und quergestreifte Muskulatur nie amyloid entartet, sondern auch hier entweder das Bindegewebe oder die Zwischensubstanz. Ob, wie Wichmann meint, wirklich die Intima der Blutgefässe, nie amyloid entartet, ist mir zweifelhaft; ich glaube doch Bilder gesehen zu haben, in denen die basale Bindegewebsschicht der Intima amyloid verändert war. — Mit diesen Beobachtungen würden zweifellos in Widerspruch stehen die Beobachtungen und Anschauungen Czernys (6) über die Entstehung des Amyloids aus einer in den weissen Blutkörperchen vorhandenen Vorstufe. Ich habe bereits oben hervorgehoben, dass es mir nie gelungen ist, die Beobachtungen Czernys zu bestätigen und dass man deswegen diesen Punkt auch in suspenso lassen muss. Freilich habe ich beim Menschen 2mal amyloide Substanz in weissen Blutkörperchen gesehen; aber hier muss die Deutung eine andere sein. Beide Male handelte es sich um Milzamyloid mit beginnender amyloider Degeneration von Nieren und Leber; beide Male lagen die, kleine, amyloide Schollen enthaltenden Blutkörperchen in grösseren Portalvenenästen, in denen ausserdem noch freie amyloide Schollen vorhanden waren. Es handelte sich hier also um einen Transport amyloider Massen von der Milzvene in die

Pfordader und einige wenige Leukocyten hatten dann wohl amyloide Substanzen inkorporiert. Nicht aber handelte es sich um amyloide Entartung des Leukocytenplasmas. — Was nun die besondere Lokalisation der amyloiden Entartung anbetrifft, so wird allgemein angegeben, dass zuerst die kleinen Arterien und Kapillaren zu entarten pflegen. Der Schustersche Fall bildet eine Ausnahme von diesem Gesetz, noch mehr wohl meine oben erwähnten Fälle, in denen die grösseren Blutgefässe früher erkrankten, wie die kleinen; aber auch hier handelte es sich wohl um eine Ablagerung der Substanz zwischen den Bindegewebsfasern. — In Bezug auf die Entstehung des Amyloids wissen wir, dass sowohl lokale, wie allgemeine Ursachen die Amyloidentartung verursachen können und dass bei der allgemeinen Entartung der Beginn in der Milz zu sein pflegt. Bei der allgemeinen Entartung spielen als ätiologische Momente hauptsächlich chronische Eiterungen und Eiweissverluste eine Rolle, wie auch neuere Statistiken, z. B. von Hjelmann (11), bestätigen. Derselbe fand unter 189 Fällen 98 mal Lungentuberkulose, 25 mal Knochen- und Gelenkstuberkulose und 35 mal Syphilis als Grundleiden vor: 7 mal unter 197 Krebsfällen wurde Amyloid gefunden, 4 mal bei Nierenentzündungen. Wenn noch von Recklinghausen es für zweifelhaft hielt, ob Nierenentzündungen wirklich die Ursache der amyloiden Entartungen darstellen können und nicht vielmehr beide Veränderungen auf eine gemeinsame Ursache — etwa Syphilis — zurückzuführen seien, so glaube ich, geht aus Hjelmanns Fällen, der Syphilis ausschliesen konnte, hervor, dass die chronische Nierenentzündung die Ursache der Amyloidentartung sein kann. Auch ich habe zwei solche Fälle beobachtet und möchte hierbei noch hervorheben, dass in solchen Fällen die Entartung in den Nieren am stärksten und ältesten zu sein pflegt. — Birch-Hirschfeld (3) erwähnt ferner das seltene Vorkommen der amyloiden Degeneration bei Leukämie. Cordua (5) hat in neuerer Zeit wieder die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen der Amyloidentartung bei der Pseudoleukämie gelenkt, nachdem es schon früher von Wilks (1856) und Buchanan[1]) festgestellt war; da aber in seinem Falle neben den pseudoleukämischen Veränderungen eine, wenn auch nur sehr geringe Tuberkulose vorhanden war, so möchte er die Hodgkinsche Krankheit nicht allein verantwortlich machen für die Amyloidentartung, sondern den tuberkulösen Prozessen eine prädisponierende Bedeutung beimessen. — Während noch v. Recklinghausen unter den bösartigen Tumoren, bei denen Amyloidentartung vorkommt, nur die verjauchenden Uterus- und und Magencarcinome anführt, hat de Paoli (28) auch in einem Falle

---

[1]) Buchanan, A case of Hodgkin's disease associated with amyloid disease. Glagow med. Journ. 1889. S. 117.

von Angiosarkom der linken Niere mit Lymphdrüsenmetastasen amyloide Degeneration der Milz, Leber und des Darms beobachtet. — Dass auch ohne eine nachweisbare Ursache Amyloidentartung eintreten kann, wird sowohl von Birch-Hirschfeld, wie von Hjelmann, welcher vier derartige Fälle beobachtete, angegeben. — In Bezug auf die Zeit, in der sich eine amyloide Entartung entwickeln kann, führt Hjelmann als kürzeste Dauer 2, 3 und 4 Monate an, in Fällen von Typhus mit lentescierenden Darmgeschwüren, eitriger Parametritis und eitriger traumatischer Gonitis.

ad 3. Die Beziehungen zwischen der hyalinen und amyloiden Entartung sind vor allem von v. Recklinghausen hervorgehoben worden, der einerseits meint, dass in chemischer Hinsicht „zwischen dem Hyalin einerseits, dem Amyloid und dem Schleim andererseits keine absolute Grenze zu ziehen ist", andererseits es auch in Bezug auf die Entstehung der Veränderungen für wahrscheinlich hält, „dass das Hyalin und das Amyloid nur verschiedene Stufen einer gleichartigen Umwandlung der Gewebselemente repräsentieren, nicht Produkte von Degenerationen sind, die sich im Wesen von einander trennen". Zur Stütze dieser Anschauung ist schon von v. Recklinghausen angeführt worden, dass 1. die Reaktionen des Amyloids wie des Hyalins in einem gewissen Grade variabel sind, 2. beide Degenerationsformen nebeneinander in demselben Grade vorkommen. 3. beide Substanzen viele morphologische Eigenschaften mit einander teilen. Seit diesen Angaben v. Recklinghausens haben sich die Beobachtungen über das gleichzeitige Vorkommen von hyaliner und amyloider Entartung bedeutend vermehrt; die Fälle beziehen sich allerdings hauptsächlich auf das Vorkommen von lokaler Amyloiddegeneration neben Hyalinablagerung. Besonders wichtig sind in dieser Beziehung die Beobachtungen über die hyalinen und amyloiden Neubildungen in der Konjunktiva des Auges, welche als hyperplastische Bildungen chronisch entzündlicher Natur anzusehen sind; schon die von vielen Untersuchern (Raehlmann, Leber, Mandelstamm und Rogowitsch, Vossius) festgestellte Thatsache, dass beide Degenerationen unter den gleichen Bedingungen in demselben Gewebe vorkommen, ist bedeutsam, bedeutsamer noch die von Raehlmann und Vossius, von Krüdener in acht und Rumschewitsch (32) in vier Fällen erhobenen Beobachtungen über das gleichzeitige Vorkommen von Hyalin und Amyloid in einem und demselben Falle. — Weiter hat es sich gezeigt, dass in den meisten Fällen von lokaler Amyloidentartung auch hyaline Degeneration vorhanden ist, wie neben den älteren Fällen von Lesser und Zahn (Hyalin und Amyloid in einem Osteofibrom der Zunge), vor allem die Beobachtungen von Grawitz, Ziegler und Wild zeigen. Auch ich habe in Zürich bei einer 75jährigen Frau in den Lungen hyaline

Knoten gefunden, die grösstenteils aus hyalinen Bindegewebsbalken zusammengesetzt waren, teilweise aber auch amyloide Gewebszüge enthielten. Wenn Ziegler (42) und Wild (41) aus ihren Beobachtungen, welche an hyalinen Knoten des Endo- und Perikards und des Peritoneums, bezw. der Zunge und des Darms gemacht wurden, schlossen, dass nahe Beziehungen zwischen der hyalinen und amyloiden Entartung bestehen müssen, so hatte Grawitz sich aus seinen Beobachtungen in Tumoren der Nasenschleimhaut und Luftröhre des Pferdes noch nicht zu einem derartigen Schluss berechtigt gesehen und Stilling (34) betonte, dass ein gleichzeitiges Vorkommen beider Substanzen nicht genüge zu dem Beweise, dass die eine die Vorstufe der anderen sei. Deswegen sind diejenigen Fälle von weit grösserer Bedeutung, wo in frischen Fällen von allgemeiner amyloider Degeneration auch hyalin entartete Teile und Übergänge zwischen beiden nachgewiesen wurden. Das ist besonders Stilling in zwei Fällen bei amyloider Degeneration der Milz gelungen, wo er an einzelnen kleinen Milzarterien hyaline neben amyloiden Stellen fand; auch Wild sah Gefässe, deren Media unzweifelhaft amyloid degeneriert war, während die Adventitia und Intima nur Hyalinreaktion zeigten; und Ziegler konnte in seinem Falle auch in solchen Organen, wo keine Amyloidtumoren vorhanden waren, ausgebreitete hyaline Entartungen in den Blutgefässen nachweisen. Von besonderer Wichtigkeit erscheint mir auch der von mir beschriebene Fall (23), wo bei schwerer Lungen- und Darmtuberkulose, sowie Carcinombildung im Ileum, in Milz, Leber und Nieren hyalin entartete Kapillaren und Arterien angetroffen wurden, welche zwar niemals die Jod- oder Jodschwefelsäurereaktion gaben, aber teilweise eine allerdings nicht immer sehr ausgesprochene Rotfärbung durch Gentianaviolett zeigten, so dass man es hier in der That wohl mit einer beginnenden Amyloidentartung zu thun hatte. Solche Fälle sind um so wichtiger, weil hier durch besondere Umstände — die Carcinombildung im Ileum — die Dauer des Leidens abgekürzt und somit die Entwickelung der Amyloiddegeneration frühzeitig unterbrochen wurde, wie das übrigens auch in den beiden Fällen von Stilling der Fall war; und es bleibt deswegen auch verständlich, dass Beobachtungen, wie die von Stilling und mir nur äusserst selten gemacht werden; ich habe nur noch einmal in einem Fall von beginnender Amyloidentartung der Milz bei eitriger Osteomyelitis, wo im Anschluss an eine Operation der Tod durch Fettembolie eintrat, in Follikelarterien einen Teil der Wand amyloid, einen anderen Teil nur hyalin entartet gefunden. Wahrscheinlich gehört auch der oben erwähnte Fall Hansemanns (10) hierher, der dann aber bereits eine weiter vorgeschrittene Stufe der Entartung zeigen würde. Jedenfalls ist es aber zu weit gegangen, diese hyalinen Stellen in amyloiden Partieen stets als die Vorstufen des

Amyloids anzusehen, wie das Wichmann (40) thut, welcher auch Fürbringers[1]) Fälle hierher rechnet. Hier, wo zwar makroskopisch die Charakteristika des Amyloids vorhanden waren und es sich um sehr lange dauernde Krankheiten handelte, muss man vielmehr die Möglichkeit zulassen, dass hier die ursprünglich amyloide Substanz eine weitere Umwandlung eingegangen war, die man in Analogie zum „Achroo-Glykogen“ als „Achrooamyloid“ bezeichnen könnte. Immerhin würde durch solche Fälle mehr noch wie durch die von Hansemann und mir auch das zweite Postulat Stillings erfüllt werden, dass die bekannten chronischen Affektionen, welche zur Amyloidentartung führen, auch allgemeine hyaline Degeneration hervorbringen können. — Endlich sei noch hervorgehoben, dass in denjenigen Tumoren, in denen förmlich regelmässig Hyalinentartung vorkommt, in den Angiosarkomen, relativ häufig auch Amyloidentartung gefunden wird. Ich habe besonders in vielen Cylindromen — sämtlichen in der Sammlung des Züricher pathologischen Institutes befindlichen, darunter auch denen, die früher von Ewetzky untersucht waren, sowie zwei Cylindromen der Speicheldrüse aus der Sammlung des Rostocker Institutes und einigen angiosarkomatösen Tumoren der Halsgegend, ferner einem Cylindrom der Pleura — mehr oder weniger ausgeprägte amyloide Degeneration neben hyaliner gefunden. Da die Fälle noch nicht publiziert sind, so will ich nur erwähnen, dass gerade in diesen Tumoren besonders reichlich alle möglichen Übergänge zwischen hyaliner und amyloider Entartung nachzuweisen waren. Von dem einen dieser Tumoren hat Krückmann[2]), der ihn in einer anderen Zwecken dienenden, unter meiner Leitung angefertigten Arbeit, kurz beschrieben hat, bereits angegeben, dass die amyloiden Schollen bei sämtlichen Reaktionen (Anilinviolett-, Jod- und Jodschwefelsäurereaktion) alle möglichen Farbenabstufungen zeigten und dass an einer mittelgrossen Arterie der Amyloidring der Gefässwandung an einer Stelle von einem Hyalinring durchbrochen wurde. Auch in anderen dieser Tumoren habe ich sowohl diese Farbenabstufungen, wie das Vorkommen von Amyloid und Hyalin in einer und derselben Arterie beobachtet. In einem Cylindrom der Submaxillaris (Sammlung Zürich) fiel nur die Anilinviolettreaktion positiv aus mit Ausnahme einiger weniger grösserer Gefässe, die auch die Jodreaktion gaben. Da in diesem Falle daneben auch noch deutlich schleimige Entartung vorhanden war, würde es in Frage kommen, ob nicht auch schleimige Substanzen in Amyloid umgewandelt werden können, wofür auch die Beobachtung von Stratz über amyloide

---

1) Zur Diagnose der amyloiden Entartung der Nieren. Virch. Arch. Bd. 71.

2) Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. Bd. 138. Supplementheft S. 165 ff.

Degeneration in einem Uteruspolypen sprechen könnte. Doch ist hierüber vorläufig wenigstens noch nichts Sicheres auszusagen. — Dass dagegen das Hyalin — in unserem eng begrenzten Sinne — eine Vorstufe des Amyloids sein kann, scheint bewiesen 1. durch das Vorkommen unter gleichen lokalen Bedingungen und an einem und demselben Orte, 2. durch das Vorkommen unter den gleichen allgemeinen Bedingungen, 3. durch die Abstufungen und Übergänge bei den verschiedenen färberischen Reaktionen. — Aber es wäre entschieden vorläufig zu weit gegangen, wenn man behaupten wollte, dass das Hyalin stets nur eine Vorstufe des Amyloids ist. Denn es wird beobachtet, dass manches Hyalin niemals zu Amyloid wird. Andererseits ist es auch noch keineswegs bewiesen, dass die amyloide Substanz stets die hyaline Zwischenstufe durchmachen muss; es wäre vielmehr durchaus denkbar, dass ähnlich, wie wir mit Weigert eine direkte Hyalinbildung annehmen müssen, auch eine direkte Amyloidbildung stattfinden kann.

ad. 4. Die Frage nach der Resorbirbarkeit des Amyloids ist besonders von Litten (19, 20) angeregt worden, welcher angeregt durch frühere Anschauungen von Frerichs die Frage experimentell zu entscheiden suchte. Er brachte Kaninchen kleine Würfel gehärteter, amyloider Milzen oder Nieren in die Bauchhöhle und stellte dann nach Wochen oder Monaten fest, welche Veränderungen die amyloiden Substanzen durchgemacht hatten. Neben allen Vorgängen, die sonst bei Fremdkörpereinheilung gefunden werden, beobachtete er reichlich Riesenzellen, die teils den amyloiden Massen anlagen, teils auch amyloide Substanzen aufgenommen hatten. Die Reaktion der Amyloidsubstanz war teils völlig verloren gegangen, teils undeutlicher geworden, so dass namentlich bei Anwendung der Methylviolettreaktion alle Abstufungen vom leuchtenden Rot bis zum matten Rosa erschienen. Hieraus schloss Litten, dass durch Thätigkeit lebender Zellen die amyloide Substanz aufgelöst werden kann und glaubte solches auch beim Menschen wenigstens für die beginnende Amyloiddegeneration annehmen zu müssen. Virchow hat in der Diskussion über Littens Vortrag energisch dagegen opponiert und höchstens die Möglichkeit zugegeben, dass Amyloid in eine Flüssigkeit umgewandelt und dann resorbirt werden könne; eine Neubildung von Zellen aus Amyloid wäre aber völlig unmöglich, was auch Litten natürlich nicht angenommen hatte. Klebs (14) stellt sich ziemlich auf Seiten Littens und glaubt sogar, dass selbst für die Anhänger der cellulären Genese des Amyloids eine Restitutio ad integrum nicht völlig von der Hand zu weisen sei. Wichmann, der ja besonders scharf nur eine interstitielle Ablagerung des Amyloids annimmt, glaubt sogar, „dass bei beginnender, noch wenig fortgeschrittener Amyloiderkrankung nach Beseitigung der Primärkrankheit und der chronischen Anämie durch Steigerung der Zellprozesse, durch ge-

steigerte Proliferationsthätigkeit der zelligen Elemente eine Heilung möglich, ja sehr wahrscheinlich ist", und führt besonders Rählmanns (30) Beobachtung ins Feld, welcher einen Amyloidtumor der Konjunktiva durch Keilexcisionen völlig zum Schwinden brachte, somit also eine Resorption des Amyloids direkt nachwies. Es erscheint in der That durch diese Beobachtung und Littens Versuche bewiesen, dass amyloide Substanz wieder aufgelöst werden kann und auch der von Krückmann beschriebene Tumor kann in Analogie zu den Versuchen gestellt werden, da auch bei ihm die verschiedenartigen Abstufungen in der Färbung und amyloide Schollen enthaltende Riesenzellen gefunden wurden; ja die Fig. 10 auf Taf. VIII, welche eine diffuse Amyloidreaktion an dem Protoplasma einer Riesenzelle zeigt, beweist fast direkt die Auflösbarkeit der amyloiden Substanz. Dass das aber wohl nur in einem bestimmten Stadium des Prozesses möglich ist, geht schon aus Cohnheims Beobachtungen hervor, der in einem grossen Milzabscess die amyloiden Schollen noch unverändert erhalten fand; auch wird an die Resorption amyloider Massen nur dann eine wirkliche Restitutio ad integrum anschliessen können, wenn die zelligen Elemente durch die interstitielle Amyloidablagerung noch nicht zu stark geschädigt waren.

ad. 5. v. Recklinghausen (31) hat sich über die Genese der Amyloidentartung die Hypothese gebildet, dass aus den Zellen homogenes Material austritt und, von dem Gewebssaft, indirekt von dem Blute bespült, wie die Schleimklumpen anschwillt und zusammenfliesst und sich dabei zu Knollen und Balken umformt. Er hat nichts dagegen, wenn man diesen Vorgang der Fibringerinnung parallelisiert, wozu ja Weigert (38) vor allem neigt, vorausgesetzt dass man diese Art der Gerinnung durch das Zusammentreten von Bestandteilen der Gewebselemente mit Teilen des Blutes zu stande kommen lässt. Für diese besondere Rolle, welche die Gewebselemente bei der Amyloidenentartung spielen, spricht ja vor allem auch die Thatsache, dass nur eine beschränkte Anzahl von Gewebsarten — höchst wahrscheinlich ja ausschliesslich das Bindegewebe — der Erkrankung anheim fallen. Klebs (14) steht der Recklinghausenschen Auffassung nahe, nimmt aber an, dass im Blute eine Vorstufe des Amyloids gebildet würde und dass eine Herabsetzung der Zellprozesse die Bildung des Amyloids begünstige. Auch Czerny (6) glaubt, dass zuerst eine Vorstufe des Amyloids, freilich nicht im Blute, sondern in den Eiterzellen gebildet würde, welches dann in anderen Geweben abgelagert noch weiter in eigentliches Amyloid umgewandelt würde. Ziegler (43) glaubt dagegen, dass das Amyloid wesentlich aus dem cirkulierenden Eiweiss entsteht in der Weise, dass die Gewebszellen das Eiweiss nicht mehr in normaler Weise zu zerlegen vermögen, wodurch es an Ort und Stelle

liegen bleibt und dann eigenartige Modifikationen erfährt. Wichmann steht dieser Auffassung sehr nahe, wenn er als Grund der Amyloidbildung eine Herabsetzung der physiologischen Leistungen der Gewebe sieht, sodass das normalerweise aus dem Blute zugeführte Eiweiss nicht mehr assimiliert wird, in den Gewebslücken liegen bleibt und später unter Verbindung mit anderen Eiweisskörpern eine besondere chemische Umwandlung erleidet. In nicht so klarer Weise, aber doch innerlich nahe verwandt, kommt auch Buchanan, dessen Meinung Cordua (5) eine gewisse Berechtigung nicht absprechen will, auf ähnliches heraus, wenn er meint, dass ein phtisischer Habitus als phtisische Belastung eine Prädisposition für die Amyloidentartung bildet. Birch-Hirschfeld (3) endlich glaubt, dass es vorläufig unmöglich ist, eine Theorie der Amyloidentartung aufzustellen.

Zur Aufstellung einer Theorie der Amyloidentartung müssten 3 Fragen klar beantwortet werden können: a) Durch welche Momente wird die Amyloidentartung veranlasst? welches ist das Gemeinsame bei den verschiedenartigen Krankheiten, die zur Amyloiddegeneration Anlass geben; beruhen insbesondere lokale und allgemeine Amyloidentartung auf denselben Ursachen? b) Wie entsteht die amyloide Substanz? c) Durch was für chemische Substanzen wird die spezifische Reaktion hervorgebracht?

ad a. Bei der allgemeinen amyloiden Degeneration kann man in der That ein allgemeines Moment auffinden, das ist der fortgesetzte Eiweissverlust oder, was besonders Wichmann betont hat, die chronische Anämie, die auch in solchen Fällen vorhanden war, wo scheinbar eine besondere Ursache für die Amyloidentartung fehlte. Es würde dadurch die eine Voraussetzung für das Zustandekommen der Amyloidentartung gegeben sein, die mangelhafte assimilierende Thätigkeit der Gewebszellen. Als 2. Moment kommt aber hinzu eine innige Durch- und Umspülung des Gewebes mit Flüssigkeit, wodurch eine Art Gerinnung der nicht mehr normal funktionierenden Teile herbeigeführt wird. Der Mangel an Durchspülung mit Gewebsflüssigkeit würde es erklären, warum Epithelien nicht amyloid entarten, auch dann nicht, wenn ihre physiologische Thätigkeit völlig darnieder liegt. Gleich wie bei der hyalinen Gerinnung würden also, wie mir in Übereinstimmung mit v. Recklinghausen sicher zu sein scheint, mehrere Faktoren nötig sein. 1. Eine bestimmte chemische Konstitution des Gewebes. 2. Eine besondere Schädigung der funktionellen Thätigkeit des Gewebes. 3. Eine reichliche Durchspülung mit Gewebsflüssigkeit. Alle diese Punkte spielen auch bei der lokalen Amyloidentartung eine Rolle. Auch hier entarten nur bindegewebige Substanzen, gegenteilige Angaben Krüdeners (18) für die Amyloidtumoren der Konjunktiva sind durch Vossius (36) und Rumschewitsch (32) widerlegt; auch hier besteht eine starke Durchtränkung der Gewebe mit Flüssigkeit, hervorgebracht entweder

durch eine entzündliche Exudation bei den einfach hyperplastischen Tumorbildungen oder durch die innigen Beziehungen der echten Neubildungen zu Blut- und Lymphgefässen. Aber auch hier muss noch eine besondere Herabsetzung der Zellenthätigkeit angenommen werden, die teils durch Druckverhältnisse in den ungleichmässig wachsenden Gebilden, teils durch allgemeine Momente (senile Atrophie) hervorgebracht werden können. Denn es ist jedenfalls sicher, dass nicht wenige hyaline Massen stets auf dieser Stufe stehen bleiben, niemals amyloid werden.

ad b. Was die eigentliche Entstehung des Amyloids anbetrifft, so haben wir oben gesehen, dass in nicht wenigen Fällen das Hyalin die Vorstufe des Amyloids sein kann. Nach dem, was über die Entstehung des Hyalins festgestellt werden konnte, tritt somit auch die Amyloidbildung in einen gewissen Konnex zu den Gerinnungsvorgängen. Was im speziellen hierfür und gegen eine direkte Entstehung aus weissen oder roten Blutkörperchen (Obrzut 26) spricht, ist bereits teilweise angeführt worden; hier sei nur nochmals auf die alten Beobachtungen Friedreichs über die amyloide Umwandlung eines Gerinnsels in einer Hämatocele retrouterina hingewiesen, ferner auf die auffallenden Übergänge und Varietäten in den färberischen Reaktionen des Amyloids. Die Beobachtungen von mir und Hansemann zeigen, dass die Anilinviolettreaktion einem früheren Stadium entspricht, wie die Jodreaktion, Stilling (34) hat ferner gezeigt, das es Amyloid giebt, welches nur noch die Jodreaktion, und nicht mehr die Anilinviolettreaktion giebt und ich kann das bestätigen; Eberth und ich haben gesehen, dass in den Nieren die Jodschwefelsäurereaktion oft nur an den zweifellos ältesten amyloiden Partieen eintritt; Schusters Beobachtung weist darauf hin, dass es bei ganz besonders altem Amyloid zu noch weiteren Veränderungen der Reaktion kommen kann und Frerichs und Fürbringer haben es, wie bereits Klebs (14) hervorgehoben, wahrscheinlich gemacht, dass es ein Achroo-Amyloid giebt, was durch Raehlmanns und Littens Untersuchungen über das Wieder-Hyalinwerden ursprünglich amyloider Substanzen direkt dahin gedeutet werden muss, dass auf einer gewissen Altersstufe eine noch weitere Veränderung der amyloiden Substanz möglich ist. Man könnte deswegen schematisch eine Skala entwerfen, welche von der echten Fibringerinnung über das Hyalin zum Achrooamyloid führt und wo die durch das verschiedene färberische Verhalten von einander geschiedenen Gebiete in einer bestimmten Breite mit einander zusammenfallen können. Das Schema würde dann folgendermassen lauten:

Hyalin — Amyloid — Achroo-amyloid

Fibrin | Bezirk der Weigertschen Färbung | Anilinviolettreaktion allein | Gentiana-Jod und Jod H_2SO_4 reaktion | JodH_2SO_4 reaktion allein | atypische Jodreaktion

ad. c. Die schwierigste Frage, die auf Grund unserer heutigen chemischen Kenntnisse auch hypothetisch kaum beantwortet werden kann, ist die nach der besonderen chemischen Umwandlung, welche die Amyloidreaktionen bewirkt. Durch die Versuche Czernys (6) und durch einige von mir gemachte Beobachtungen (24) muss die Frage erörtert werden, ob nicht gewisse Beziehungen zwischen dem Amyloid und dem Glykogen bestehen und man könnte dann soweit gehen, die Auffassung zu vertreten, dass der als „Amyloid" bezeichnete Körper aus einem Eiweissderivat und einem Kohlehydrat (Glykogen oder einem glykogenähnlichen Körper) besteht. Das verschiedene Verhalten des Amyloids und Glykogens zu Wasser, Säuren und zum Speichel würde nicht a priori hiergegen sprechen, da durch die feste Verbindung des Glykogens mit dem Eiweissderivat die chemischen Eigenschaften verändert werden könnten. Auch würden gerade die Versuche Czernys und meine Beobachtungen dafür sprechen können. Czerny fand bei Erzeugung von Terpentineiterung bei Hunden in den Eiterzellen und den Leukocyten des Blutes einen Körper, der die mikrochemischen Reaktionen des Glykogens gab und aus dem sich jedenfalls auch bei der quantitativen Bestimmung Glykogen abspalten liess, der sich aber von dem gewöhnlichen Glykogen dadurch unterschied, dass er sowohl die Jodschwefelsäure- wie Anilinviolettreaktion gab. Ich habe ferner in der Niere von Winterfröschen Mastzellen gefunden, von denen ein Teil sich nicht nur tinktoriell, sondern auch chemisch ganz wie Glykogen verhielt, während ein anderer Teil neben den Glykogenfärbungen auch die Amyloidfärbungen annahm und dann in Speichel nicht mehr löslich war. Während meine Beobachtungen keine direkten Beziehungen zur Amyloidbildung hatten, schien dies bei Czernys Versuchen um so mehr der Fall zu sein, als er bei zwei Hunden bei fortgesetzter Aufrechterhaltung der Terpentineiterung während 10—11 Wochen eine amyloide Degeneration der Milz auffand. Nahm man an, wie Czerny wollte, dass die Amyloidentartung der Milz durch den fortgesetzten Transport der Eiterzellen von den Eiterherden aus zu stande gekommen war, so blieb kaum etwas anderes übrig, als in dem in den Eiterzellen vorhandenen, teils wie Glykogen, teils wie Amyloid reagierenden Körper eine Vorstufe des Amyloids zu erblicken; und da der Körper im wesentlichen (Verhalten zum Speichel) mit dem Glykogen völlig übereinstimmte, so wäre der weitere Schluss berechtigt gewesen, dass die spezifische Färbung des amyloiden Eiweisskörpers von der Verbindung mit dem Glykogen bedingt sei. Allein selbst wenn die thatsächlichen Beobachtungen Czernys über das tinktorielle Verhalten der Eiterzellen richtig wären, wäre dadurch der Schluss noch nicht bewiesen, dass die amyloide Entartung der Milz durch Ablagerung des in den Eiterzellen vorhandenen Körpers hervorgebracht wird, sondern es könnte sich

bei der Entstehung des Amyloids um zwar ebenfalls vom Eiter ausgehende, aber nicht mit den Eiterzellen in direkter Verbindung stehende Wirkungen handeln; die oben angeführten neueren Untersuchungen Tschermaks würden übrigens direkt gegen eine derartige Verbindung mit Glykogen sprechen. — Nun habe ich aber in zahlreichen gleichartigen Versuchen zwar stets die Glykogenreaktionen an den Eiterzellen und Leukocyten erhalten, nie aber die Amyloidreaktion, ebensowenig, wie ich selbst bei 14 wöchentlicher Aufrechterhaltung der Eiterung eine amyloide Degeneration in irgend einem Organe auffinden konnte. Damit wird es vorläufig wahrscheinlich, dass wir auch in der Terpentineiterung kein sicheres Mittel zur Erzeugung der Amyloidentartung besitzen und dass die positiven Ergebnisse von Czernys Versuchen auf Zufälligkeiten beruhten, die es vorläufig unmöglich machen, allgemeine Schlüsse aus ihnen zu ziehen. — Damit wären wir auf den Punkt der experimentellen Erzeugung der amyloiden Degeneration gekommen. Ausser Czernys positiven Angaben, giebt es nur noch die erfolgreichen Versuche Birch-Hirschfelds, der einmal durch Injektion von Eiter eines an Caries und Amyloiderkrankung leidenden Knaben bei einem Kaninchen bereits nach 6 Wochen Amyloiddegeneration erzielte, und Charrins, dem es einmal gelang bei seinen Versuchen mit Bacillus pyocyaneus Amyloidentartung im Herzen zu erzeugen; ferner eine etwas zweifelhafte Angabe von Condorelli-Mangeri (4), dass er bei Kaninchen durch Einspritzung von Kulturprodukten des Bacterium termo (?) Amyloidentartung in Leber und Nieren erzeugt habe. Aber alle diese spärlichen positiven Versuchsergebnisse zeigen im Gegensatz zu den überaus zahlreichen negativen, dass noch irgend welche besonderen Bedingungen erfüllt sein müssen, damit es zur amyloiden Degeneration kommt. Die wenigen positiven Experimentalergebnisse haben unsere Kenntnisse über die Amyloidentartung noch in keiner Weise gefördert, weil sie vereinzelt geblieben sind. Erst wenn wir ein sicheres Mittel zur Erzeugung der Amyloiddegeneration in der Hand haben, werden wir dazu gelangen können, eine wirkliche Theorie dieser Erkrankung aufzustellen. Alle die Fragen, die bis jetzt nur mit grosser Reserve oder hypothetisch beantwortet werden können, nach dem Verhalten des Amyloids zum Hyalin, zum Glykogen, über Entstehung und chemische Zusammensetzung würden dann ihrer Lösung wesentlich genähert werden. Vorläufig scheinen wir aber von diesem Ziel noch sehr weit entfernt zu sein und auch die neusten Versuche von Krawkow[1]) werden uns wohl kaum dem Ziele näher bringen; denn dass wir in der Injektion von Staphylokokken in die Blutbahn von Kaninchen kein sicheres Mittel zur Erzeugung der Amyloidentartung besitzen, kann ich versichern; da ich viele vergebliche, mannigfach variierte Versuche damit gemacht habe.

[1]) Über bei Tieren experimentell hervorgerufenes Amyloid. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. 6. S. 337. 1895.

B.

Progressive Ernährungsstörungen.

1.

Regeneration und Hypertrophie.

Von

Ludwig Aschoff, Göttingen.

Litteratur.

1. Angelucci und Neelsen, Experimentelle und histologische Untersuchungen über Keratoplastik. Klinisch. Monatsblatt f. Augenheilkunde. 1880. Bd. XVIII. S. 286.
2. Arnold, Über die Geschicke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie. Virch. Arch. Bd. 133. 1893. S. 1.
3. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die Entwickelung der Blutkapillaren. Virch. Arch. Bd. 53. 1871. S. 70. Bd. 54. 1872. S. 1.
4. Askanazy, Zur Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Virchows Arch. Bd. 125. 1891. S. 520.
5. Ballance und Sherrington, Über die Entstehung des Narbengewebes, das Schicksal der Leukocyten und die Rolle der Bindegewebskörperchen. Ctbl. f. allgem. Pathol. 1890. S. 697.
6. Bannwarth, Untersuchungen über die Milz. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 38. 1891. S. 345.
7. Bard, La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon. Arch. de physiol. 1886 III. Série. T. 7. S. 406.
8. Ders., La spécificité cellulaire et les faits anatomo-pathologiques sur lesquels elle s'appuie. Verh. d. X. intern. Kongr. Berlin 1890. II. Bd. III. Abt. S. 92.
9. Bardenheuer, Über die histol. Vorgänge bei der durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe. Zieglers Beiträge. Bd. X. 1891. S. 394.
10. Barfurth, Zur Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 37. 1891. S. 406.
11. Ders., Regeneration. Ergebnisse der Anatomie und Entwickelungsgeschichte von Merkel und Bonnet. Bd. 1—3. 1891—93.
12. Ders., Zur Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 37. 1891. S. 406.
13. Ders., Die Rückbildung des Froschlarvenschwanzes und die sog. Sarkoplasten. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29. 1887. S. 35.
14. Barth, Über die histolog. Vorgänge bei der Heilung von Nierenwunden und über die Frage des Wiederersatzes von Nierengewebe. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 45. 1893. S. 1.
15. Ders., Über histol. Befunde nach Knochentransplantation. Langenbecks Archiv. Bd. 46. 1893. S. 408.

16. Baumgarten, Über die Herkunft der in Entzündungsherden auftretenden lymphkörperchenartigen Elemente (Lymphocyten). Ctbl. f. allgem. Path. Bd. I. 1890. S. 764.
17. Beltzen, Regeneration des Harnblasenepithels. Virchows Archiv. Bd. 97.
18. Beneke, Klinisches Handbuch der Harn- und Geschlechtsorgane. I. Abschn. 1894.
19. Ders., Über die sog. Schlummerzellentheorie von P. Grawitz. Schmidts Jahrbücher d. gesamt. Med. Bd. 242. S. 91.
20. Berent, Über die Heilung der Herzwunden mit besonderer Berücksichtigung der Grawitzschen Schlummerzellentheorie nach Versuchen an Kaninchen. Inaug.-Dissert. Königsberg 1892.
21. Beresowski, Über die kompens. Hypertrophie der Schilddrüsen. Zieglers Beiträge. Bd. 12. 1893. S. 122.
22. Ders., Über die histologischen Vorgänge bei Transplantation von Hautstücken auf Tiere einer anderen Species. Ziegl. Beitr. Bd. 12. 1892. S. 131.
23. Bergkammer, Beiträge zur Lehre von der Entzündung und Entartung der quergestreiften Muskelfasern. Inaug.-Diss. Strassburg 1884.
24. Bergmann, Aus der freien Vereinigung der Chirurgen Berlins. Ref. Ctbl. f. allgem. Pathol. 1892. S. 312.
25. Billroth, Untersuchungen über die Entwickelung der Blutgefässe. Berlin 1856.
26. Birsch-Hirschfeld, Lehrbuch der allgem. pathol. Anat. 1886.
27. Bizzozero, Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 42. 1893. S. 82.
28. Ders., Wachstum und Regeneration im Organismus. Wiener med. Wochenschrift. 1894. S. 696 u. 744.
29. Bizzozero u. Vassale, Über den Verbrauch der Drüsenzellen der Säugetiere in den erwachsenen Drüsen. Ctbl. f. d. med. Wissenschaften. 1885. Nr. 4.
30. Ders., Über die Erzeugung und die physiologische Regeneration der Drüsenzellen bei den Säugetieren. Virch. Arch. Bd. 110. 1887. S. 155.
31. Bockendahl, Über die Regeneration des Trachealepithels. Arch. f. mik. Anat. Bd. 24. 1885. S. 361.
32. Bonome, Über die Heilung aseptischer Herzwunden. Ziegl. Beitr. Bd. 5. 1889. S. 265.
33. v. Büngner, Über Degenerations- und Regenerationsvorgänge am Nerven nach Verletzungen. Zieglers Beitr. Bd. 10. S. 321.
34. Busachi, Über die Regeneration der glatten Muskeln. Ctbl. f. d. med. Wissensch. 1887.
35. Ders., Über die Neubildung von glattem Muskelgewebe. Zieglers Beitr. Bd. 4. 1889. S. 99.
36. Christ, Das Verhalten der Uterusschleimhaut während der Menstruation. Giessen 1892. Inaug.-Diss.
37. Christiani, De la greffe thyroidienne en général et de son évolution histologique en particulier. Archives de physiologie 1895. 5. S. S. 29. T. VII. S. 65.
38. Coen, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Haut nach der Einwirkung von Jodtinktur. Zieglers Beitr. Bd. 2. 1886.
39. Cohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathologie. 1882.
40. Dardufi, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von den trophischen Nerven. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. 2. 1894. S. 509.
41. Dekhuyzen, Über Mitosen in frei im Bindegewebe gelegenen Leukocyten. Anatom. Anzeiger 1891. Bd. 6. Nr. 8. S. 220.
42. Derbe, Über das Vorkommen von Pflasterepithel in cylinderepitheltragenden Schleimhäuten. Inaug.-Diss. Königsberg 1892.
43. Djatschenko, Experimentelle Untersuchungen über Transplantation der Schleimhäute. Ctbl. f. d. med. Wissenschaften. 1890. S. 641 u. 657.
44. Drews, Zellenvermehrung in der Tonsilla palatina beim Erwachsenen. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 24. 1885. S. 339.

45. Driesch, Entwickelungsmechanische Studien. Der Wert der beiden ersten Furchungszellen in der Echinodermenentwickelung. Erzeugung von Teil- und Doppelbildungen. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. 53. 1892. S. 160.
46. Eberth, Über Kern- und Zellteilung. Virchows Arch. Bd. 67. 1876. S. 523.
47. v. Eiselsberg, Über erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchdecke und Auftreten von Tetanie nach deren Exstirpation. Wiener klin. Wochenschrift. Bd. 5. 1892. S. 81.
48. Enderlen, Über Sehnenregeneration. Arch. f. klin. Chirurgie. 1893. Bd. 46. S. 563.
49. Erbkammer, Beiträge zur Kenntnis der Degeneration und Regeneration von quergestreifter Muskulatur nach Quetschung. Virch. Arch. Bd. 79. 1880.
50. Felix, Über Wachstum der quergestreiften Muskulatur nach Beobachtungen am Menschen. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie. Bd. 48. 1889. S. 224.
51. Fischer, Experimentelle Untersuchungen über die Heilung von Schnittwunden der Haut unter dem Jodoformverband. Inaug.-Diss. Tübingen. 1888.
52. Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 24. Bonn 1885. S. 50.
53. Ders., Über die Regeneration verschiedener Epithelien durch mitotische Zellteilung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24. 1885. S. 371.
54. Ders., Über Teilung und Kernformen bei Leukocyten und deren Attraktionssphären. Arch. f. mikr. Anat. 1891. S. 249.
55. Forster, Laura, Zur Kenntnis der Muskelspindeln. Virch. Arch. Bd. 137. 1894. S. 121.
56. Fraisse, Die Regeneration von Geweben und Organen bei den Wirbeltieren besonders Amphibien und Reptilien. Cassel u. Berlin. Fischer 1885.
57. v. Franqué, Beiträge zur Kenntnis der Muskelknospen. Verh. d. phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg. N. F. Bd. XXIV. Nr. 2. 1890.
58. Frenzel, Zellvermehrung und Zellersatz. Biolog. Ctbl. 1893. Bd. 13. S. 282. (Nicht zugänglich.)
59. Ders., Zur Bedeutung der amitotischen (direkten) Kernteilung. Biolog. Ctbl. Bd. XI. 1891. (Nicht zugänglich.)
60. Friedmann, Über progressive Veränderungen der Ganglienzellen bei Entzündungen, nebst einem Anhang über aktive Veränderungen des Achsencylinders. Arch. f. Psychiatrie Bd. 19. 1888. S. 244.
61. Ders., Über die histologischen Veränderungen bei den traumatischen Formen der Encephalitis. XI. Wanderversammlung westdeutscher Neurologen und Irrenärzte. Ref. Ctbl. f. allgem. Path. 1891. S. 742.
62. Galeotti u. Levy, Beitrag zur Kenntnis der Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Zieglers Beiträge. Bd. 14. S. 272.
63. Garcia, Beiträge zur Kenntnis des Haarwechsels bei menschlichen Embryonen und Neugeborenen. Schwalbes morphol. Arbeiten. Bd. 1. 1892. S. 136.
64. Garré, Über die histologischen Vorgänge bei der Anheilung der Thierschschen Transplantation. Bruns Beiträge zur klin. Chir. Bd. 4. 1889. S. 625.
65. Giovannini, Des altérations des follicules dans la dépilation et du mode de régénération des poils arrachés. Archives italiennes de biologie. T. 15. 1891. S. 50.
66. Goldenberg, Über Atrophie und Hypotrophie d. Muskelfasern des Herzens. Virch. Archiv. Bd. 103. 1886. S. 88.
67. Goldmann, Über das Schicksal der nach dem Verfahren von Thiersch verpflanzten Hautstücken. Beiträge zur klin. Chir. Bd. 11. 1894. S. 229.
68. Ders., Die künstliche Überhäutung offener Krebse durch Hauttransplantationen nach Thiersch. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. 1. S. 505.
69. v. Graser, Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Verwachsung peri tonealer Blätter. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 27. 1888. S. 533.
70. Grawitz, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsbildung. Verh. d. 10. internationalen Kongresses Berlin 1890. Bd. 2. Abt. III. S. 9.

71. 72. Grawitz, Über die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. Virchow's Archiv. Bd. 127. 1892. S. 96.
73. Derselbe, Atlas der patholog. Gewebelehre 1893. Berlin. Scholtz.
74. Griffini, Etude expérimentale sur la régénération partielle du foie. Archives itali de biologie. V. 1884. S. 97.
75. Griffini u. Vassale, Über die Reproduktion der Magenschleimhaut. Zieglers Beitr. Bd. 3. 1888. S. 422.
76. Gulland, The development of lymphatic glands. Journal of path. and bacter. II. 1894. S. 447.
77. Haasler, Über kompensatorische Lungenhypertrophie. Verh. d. Naturforscherversammlung zu Halle 1891. Refer. im Centralbl. f. allg. Path. 1891. S. 809.
78. Halban, Die Dicke der quergestreiften Muskelfasern und ihre Bedeutung. Anatom. Hefte von Merkel u. Bonnet. Bd. 3. 1894. S. 269.
79. Hansemann, Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.
80. Derselbe, Das Krebsstroma und die Grawitzsche Theorie der Schlummerzellen. Virchow's Archiv. 133. 1893.
81. Derselbe, Ein Beitrag zur Entstehung und Vermehrung der Leukocyten. Verh. d. anat. Gesellschaft in München. 1891. S. 255.
82. Derselbe, Über Zellteilung in der menschlichen Epidermis. Festschrift an R. Virchow. Reimer. Berlin. 1891.
83. Hansen, Über Bildung und Rückbildung elastischer Fasern. Virchows Archiv. 137. 1894. S. 25.
84. Hertwig, O., Ältere und neuere Entwickelungstheorien. Rede. Berlin. 1892.
85. Derselbe, Die Zelle und die Gewebe. Jena. 1892. S. 268.
86. Hildebrandt, Über sekundäre Inplantation von Haaren in Dermoidcysten. Ziegler's Beitr. Bd. 7. Heft 2. 1890. S. 159.
87. Hirschberg, Über die Wiederanheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. Arch. f. klin. Chir. Bd. 46. 1893. S. 183.
88. Jungengel, Die Hauttransplantation nach Thiersch. Verh. der phys.-mediz. Gesellschaft zu Würzburg. N. F. Bd. 25. 1890/91. S. 87.
89. v. Kahlden, Über das Verhalten der Uterusschleimhaut während und nach der Menstruation. Beiträge zur Geburtshülfe und Gynäk. 1889. Festschrift für Hegar. S. 105.
90. Derselbe, Über Regeneration der quergestreiften Muskeln. Zusammenfassendes Referat. Centralbl. f. allg. Path. 1893. S. 826.
91. Derselbe, Über die Heilung von Gehirnwunden. Centralbl. f. allg. Path. 1891. Bd. 2. S. 737.
92. Karg, Studien über transplantierte Haut. Archiv für Anatomie und Entwickelungsgeschichte. 1888. S. 369.
93. Keresztszeghy u. Hanns, Über Degenerations- und Regenerationsvorgänge am Rückenmarke des Hundes nach vollständiger Durchschneidung. Zieglers Beiträge. Bd. 12. 1892. S. 33.
94. Kirby, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes. Zieglers Beiträge. Bd. 11. 1892 S. 302.
95. Klebs, Die allgemeine Pathologie Bd. 2. 1889. S. 436.
96. Klemensiewicz, Über das Verhalten der fixen Hornhautzellen und der Wanderzellen bei der Hornhautentzündung. Anatomenvers. Wien. 1892. S. 235.
97. Kolster, Zur Kenntnis der Regeneration durchschnittener Nerven. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 4. 1893. S. 688.
98. Krafft, Zur Histogenese des periostalen Callus. Zieglers Beiträge. I. 1886. S. 85.
99. Kraske, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskeln. Halle 1878.

100. Krösing, Über die Rückbildung und Entwickelung der quergestreiften Muskelfasern. Virchows Arch. 128. 1892.
101. Derselbe, Schwund und Regeneration des elastischen Gewebes der Haut unter verschiedenen path. Verhältnissen. Dermatholog. Studien. 18. Heft. 1894.
102. Leopold, Studien über die Uterin-Schleimhaut während Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 11. 1877. S. 137.
103. Leven, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern, unter besonderer Berücksichtigung der Karyokinese. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 43. 1888. S. 165.
104. Levy u. Galeotti, Beitrag zur Kenntnis der Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Zieglers Beiträge XIV. 1893. S. 272.
105. Lothrop, Über Regenerationsvorgänge im Eierstock. I. D. Zürich. 1890.
106 Lüdeking, Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. I.-D. Strassburg. 1876.
107. Marchand, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsbildung. Verh. des 10. intern. Kongr. Berlin. 1890. Bd. 2. Abt. 3. S. 6.
108. Derselbe, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beitr. 4. 1889. S. 1.
109. Martinotti, Über Hyperplasie und Regeneration der drüsigen Elemente in Beziehung auf ihre Funktionsfähigkeit. Centralbl. f. allg. Path. Bd. 1. 1890. S. 638.
110. Matthes, Untersuchungen über die Pathogenese des ulcus rotundum ventriculi und über den Einfluss von Verdauungsenzymen auf lebendes und totes Gewebe. Zieglers Beitr. Bd. 13. 1893. S. 309.
111. Mayer, S., Einige Bemerkungen zur Lehre von der Rückbildung quergestreifter Muskelfasern. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 8. 1887. S. 177.
112. Mayzel, Über eigentümliche Vorgänge bei der Teilung der Kerne in Epithelialzellen. Centralbl. f. d. mediz. Wissensch. 1875. S. 848.
113. Meier, J., Über die Neubildung von Blutgefässen in plastischen Exsudaten seröser Membranen und Hautwunden. Annalen des Charitékrankenhauses in Berlin. 1853. Jahrg. 4. S. 41.
114. v. Meister, Über die Regeneration der Leberdrüse nach Entfernung ganzer Lappen und über die Beteiligung der Leber an der Harnstoffbildung. Centralbl. f. allg. Path. 1891. Bd. II. S. 961.
115. Derselbe, Rekreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Leberlappen. Zieglers Beiträge. Bd. 15. 1894. S. 1.
116. Merkel, Fr., Bemerkungen über die Gewebe beim Altern. Verh. d. 10. intern. med. Kongr. Berlin. 1890. Bd. 2. Abt. 1. S. 124.
117. Metschnikoff, Beiträge zur vergleichenden Pathologie der Entzündung. Virchow Festschrift. Intern. Beiträge. 1891. Bd. 2. S. 1.
118. Meyer, Zur Frage der Narbenkontraktion bei Transplantationen von Thiersch. Deutsch. med. Wochenschr. 1894. S. 364.
119. Möbius, O., Zellvermehrung in der Milz beim Erwachsenen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24. 1885. S. 342.
120. Möricke, Die Uterusschleimhaut in den verschiedenen Altersperioden und zur Zeit der Menstruation. Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie. 1882. Bd. 7. S. 84.
121. Müller, H. F., Über Mitose an eosinophilen Zellen. Beitr. zur Kenntnis der Teilung der Leukocyten. Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharm. Bd. 29. 1891. S. 221.
122. Muskatblüth, Über die mitotische Leukocytenbildung im cirkulierenden Blut. Schriften der neurussischen Gesellschaft. T. 16. 1893. Hälfte 2. S. 95. (Russisch.) (Nicht zugänglich.)
123. Nauwerck, Über Muskelregeneration nach Verletzungen. Jena 1890. Fischer.
124. Neelsen, Perls Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. III. Auflage. Stuttgart. Enke. 1894.

125. Neelsen u. Angelucci, Exper. und histolog. Untersuchungen über Keratoplastik. Klin. Monatsblatt für Augenheilkunde. 1880. XVIII. S. 286.
126. Neese, Über das Verhalten des Epithels bei der Heilung von Linear- und Lanzenmesserwunden in der Hornhaut. Archiv f. Ophthalmologie. Bd. 33. 1887. S. 1.
127. Neumann, E., Über den Heilungsprozess nach Muskelverletzungen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. IV. 1868. S. 323.
128. Nikiforoff, Untersuchungen über den Bau und die Entwickelungsgeschichte des Granulationsgewebes. Zieglers Beiträge. Bd. VIII. 1890. S. 400.
129. Nothnagel, Über Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen. Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. XI. 1886. S. 216.
130. Derselbe, Die Anpassung des Organismus bei pathologischen Veränderungen. Wiener mediz. Wochenschrift. 1894. Nr. 17. S. 742 und Centralblatt für allg. Pathologie etc. Bd. V. 1894. S. 380.
131. v. Notthaft, Neue Untersuchungen über den Verlauf der Degenerations- und Regenerationsprozesse am verletzten peripheren Nerven. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie. Bd. 55. 1893. S. 134.
132. Nussbaum, Über den Bau und die Thätigkeit der Drüsen. IV. Archiv für mikr. Anat. Bd. 21. 1882. S. 696.
133. Ochotin, Beiträge zur Lehre von der Transplantation toter Knochenteile. Virchows Archiv. Bd. 124. 1891. S. 97.
134. Orth, J., Über die Entstehung und Vererbung individueller Eigenschaften. Festschr. für Kölliker. Leipzig. 1887. S. 157.
135. Derselbe, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin. Hirschwald. 1889. 1893.
136. Passarge, Schwund und Regeneration des elastischen Gewebes der Haut unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen. Dermatolog. Studien. 18. Heft. 1894.
137. Paulsen, E., Zellvermehrung und ihre Begleitungserscheinungen in hyperplastischen Lymphdrüsen und Tonsillen. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 24. 1885. S. 345.
138. Pawlow u. Smirnow, Regeneration der Pankreasdrüse beim Kaninchen. Petersburger mediz. Wochenschrift. N. F. Bd. 6. 1889. S. 13.
139. Peipers, Über die Regeneration der Niere. Archiv f. Entwickelungsmechanik der Organismen. Bd. I. 1894. S. 76.
140. Penzo, Über die Vernarbung der Wunden der Niere. Riform. med. 1894. Vol. 1. Nr. 29. Refer. im Centralbl. f. allg. Path. 1894. S. 981.
141. Derselbe, Über den Einfluss der Temperatur auf die Regeneration der Zellen mit besonderer Rücksicht auf die Heilung der Wunden. Gazz. med. di Torino 1891. XLII. fasc. II. p. 242. Refer. im Centralbl. f. allg. Path. 1891. S. 521.
142. Peters, A., Über die Regeneration des Epithels der Kornea. I.-D. Bonn. 1885.
143. Petrone, Du processus régénérateur sur le poumon, sur le foie, et sur le rein. Archives italiennes de biologie. T. V. 1884. p. 201.
144. Pfitzner u. Stilling, Über die Regeneration der glatten Muskeln. Arch. f. mikr. Anatomie. 28. Bd. 1886. S. 396.
145. Pilliet, Histologische Studie über die hämorrhag. Erosion. der Magenschleimhaut. Centralbl. f. allg. Path. 1892. S. 429.
146. Podwyssozki, Die Gesetze der Regeneration der Drüsenepithelien unter physiol. und path. Bedingungen. Fortschritte der Medizin 1887. Bd. V. S. 433.
147. Derselbe, Über die Regeneration der Leber, der Niere, der Speichel- und Meibomschen Drüsen unter pathologischen Bedingungen. Fortschritte der Medizin. Bd. III. S. 630.
148. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Lebergewebes. Zieglers Beiträge. Bd. I. 1886. S. 259.
149. Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Drüsengewebes. Zieglers Beiträge. Bd. II. 1888. S. 1.

150. Poggi, La cicatrisation immédiate des blessures de l'estomac en rapport avec les divers modes de suture. Zieglers Beiträge. III. 1888. S. 239.
151. Ponfick, Über Rekreation der Leber. Verh. d. X. intern. Kongr. Berlin 1890. Bd. II. Abt. 3. S. 126.
152. Derselbe, Über Rekreation der Leber beim Menschen. Festschrift der Assistenten für Virchow. Berlin. 1891.
153. Derselbe, Über die Vorgänge, welche sich im Innern der Leber nach Ausrottung des grösseren Teiles der Drüse entwickeln. 66. Naturforscherversammlung zu Wien. 1894. Refer. im Centralbl. f. allg. Path. 1894. S. 849.
154. Derselbe, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber.
a) Virchows Archiv Bd. 118. S. 209. 1889.
b) " " Bd. 119. S. 193. 1890.
c) " " Bd. 138. Supplement. S. 81. 1895.
155. Ranvier, Traité technique d'histologie.
156. vom Rath, Über die Bedeutung der amitotischen Kernteilung im Hoden. Zoolog. Anzeiger 1891. S. 331.
157. v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart. Enke. 1883.
158. Reinke, Experimentelle Untersuchungen über die Proliferation und Weiterentwickelung der Leukocyten. Ziegler's Beiträge V. 1889. S. 139.
159. Reverdin, A., Transplantation de peau de grenouille sur de plaies humaines. Archiv de médecine expér. Paris 1892. T. IV. S. 139.
160. Ribbert, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Neubildung des Bindegewebes. Centralbl. f. allg. Path. etc. I. 1890. S. 667.
161. Derselbe, Über Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Zieglers Beiträge. Bd. VI. 1889. S. 187.
162. Derselbe, Über die Regeneration des Schilddrüsengewebes. Virchow 117. 1889. S. 151.
163. Derselbe, Beiträge zur kompensatorischen Hypertrophie und Regeneration. Archiv für Entwickelungsmechanik I. 1894. S. 69.
164. Derselbe, Über die kompensatorische Hypertrophie der Geschlechtsdrüsen. Virchows Archiv 120. 1890. S. 247.
165. Derselbe, Über die Regeneration der Mammilla nebst Bemerkungen über ihre Entwickelung. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 37. 1891. S. 139.
166. Derselbe, Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Virchows Archiv 135. 1894. S. 433.
167. Rindfleisch, Experimentelle Untersuchungen über die Heilung des Darmes nach Resektion bei Anwendung Czerny-Lambertscher Nähte. Archiv f. klin. Chir. 1893. Bd. 46. S. 600.
168. Ritschl, A., Über Heilung von Wunden des Magens, Darmkanals und Uterus, mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der glatten Muskulatur. Virchows Archiv. Bd. 109. 1887. S. 507.
169. Robert, F., Über Wiederbildung quergestreifter Muskelfasern. I.-D. Kiel. 1890.
170. Roux, Über Mosaikarbeit und neuere Entwickelungshypothesen. Anatomische Hefte VI, VII. 1893. S. 279.
171. Sanarelli, Die Regenerationsvorgänge im Gross- und Kleinhirn. Atti della R. Academia dei Lyncei, Serie IV, Vol. VII. 1890. Refer. im Centralbl. f. allg. Pathol. 1891. S. 429.
172. Schaffer, Über Sarkolyse beim Menschen. Verh. d. Anatom. Gesellschaft in Wien. 1892. S. 254.
173. Derselbe, Beiträge zur Histologie und Histogenese der quergestreiften Muskelfasern des Menschen und einiger Wirbeltiere. Sitzungsberichte der mathem. naturwissensch. Klasse der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften. Bd. 102. Abt. 3. 1893, S. 1.

174. Schedel, J., Zellvermehrung in der Thymusdrüse. Archiv für mikr. Anat. Bd. 24. 1885. S. 352.
175. Schmitt, A., Über Osteoplastik in klinischer und experimenteller Beziehung. Archiv f. klin. Chir. 1893. S. 400.
176. Schmitz, Joh., Exper. u. histol. Untersuchungen über die Regener. der weiblichen Mammilla. I.-D. Bonn. 1889.
177. Schuchardt, Hochgradige Atrophie (inveterierte Atelektase) der linken Lunge mit kompensat. Hypertrophie der rechten. Virchows Archiv. Bd. 101. 1885. S. 71.
178. Schultze, O., Die künstliche Erzeugung von Doppelbildungen bei Froschlarven mit Hülfe abnormer Gravitationswirkung. Archiv f. Entwickelungsmechanik I. 1894. 2. Heft.
179. Derselbe, Zur Entwickelung des Gefässystems im Säugetierauge. Festschrift zum 50jährigen Doktorjubiläum von Kölliker. 1892.
180. Sherington u. Ballance, Über die Entstehung des Narbengewebes, das Schicksal. der Leukocyten und die Rolle der Bindegewebskörperchen Centralblatt für allgem Path. etc. 1890. S. 697.
181. Sieveking, Beiträge zur Kenntnis des Wachstums und der Regeneration des Knorpels nach Beobachtungen am Kaninchen- und Mäuseohr. Schwalbe's morphologische Arbeiten. I. 1892. S. 121.
182. de Sinéty, Recherches sur la muqueuse utérine pendant la menstruation. Annales de Gynécologie. 1881. p. 295.
183. Somya, Über die Regeneration des Epithels der Cornea. I.-D. Bonn 1889.
184. Steudel, Zur Kenntnis der Regeneration der quergestreiften Muskulatur. I.-D. Tübingen 1887.
185. Stieda, Über den Haarwechsel beim Menschen. Verh. der anatomischen Gesellschaft in Göttingen. 1893. S. 92.
186. Stilling u. Pfitzner, Über die Regeneration der glatten Muskeln. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 28. 1886. S. 396.
187. Stilling, H., Über die kompensat. Hypertrophie der Nebennieren. Virchows Archiv Bd. 118. 1889. S. 569.
188. Stöhr, Die Entwickelung des adenoiden Gewebes, der Zungenbälge und der Mandeln des Menschen. Anat. Anzeiger 1891 S. 545.
189. Strahl, Der Uterus p. partum I. Anat. Hefte. 3. Bd. 3. Heft. 1894. S. 509.
190. Van der Stricht, Division mitosique des érythroblastes et des leucoblastes à l'intérieur du foie embryonnaire des mammifères. Anat. Anzeiger 1891. S. 591.
191. Stricker, Vorlesungen der allgemeinen und experimentellen Pathologie. Wien 1883.
192. Ströbe, Fxperim. Untersuchungen über die degen. und reparatorischen Vorgänge bei der Heilung von Verletzungen des Rückenmarks nebst Bemerkungen zur Histogenese der sekundären Degeneration im Rückenmark. Zieglers Beiträge XV. 1894. S. 383.
193. Derselbe, Experim. Untersuchungen über Degeneration und Regeneration peripherer Nerven nach Verletzungen. Zieglers Beiträge XIII. 1893. S. 160.
194. Derselbe, Über Vorkommen und Bedeutung der asymmetrischen Karyokinese, nebst Bemerkungen über die Schlummerzellen in der verletzten Kornea. Zieglers Beiträge XIV. 1893. S. 154.
195. Tangl, F., Über die Hypertrophie und das physiologische Wachstum des Herzens. Virchows Archiv 116. 1889. S. 432.
196. Tepljaschin, Zur Lehre von den histologischen Veränderungen in der Retina nach Verwundungen. I.-D. Kasan 1893. Ref. im Ctbl. für allg. Path. 1894. S. 750.
197. Thiersch, Anatomische Veränderungen verwundeter Weichteile. Handbuch d. allg und spez. Chir. von Pitta und Billroth. I. Abt. 2. 1878. S. 553.
198. Thoma, Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefässsystems. Stuttgart. 1893. Enke.
199. Derselbe, Lehrbuch der allgem. patholog. Anatomie. 1894.

200. Tietze, Über den osteoplastischen Verschluss von Schädeldefekten. Archiv für klin. Chir. XLV. S. 227.
201. Troje, Über Leukämie und Pseudoleukämie. Berl. klin. Wochenschrift. 1892. S. 285.
202 Vassale u. Bizzozero s. Bizzozero.
203. Vassale u. Griffini, s. Griffini.
204 Verson, Zur Beurteilung der amitotischen Kernteilung. Biol. Centralblatt XI. 1891. (Nicht zugänglich.)
205. Viering. Experim. Untersuchungen über die Regeneration des Sehnengewebes. Virchows Archiv 125. S 252. 1891.
206. Volkmann, Über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Säugetier. Zieglers Beiträge XII. 1892. S. 233.
207. De Vries, Intracelluläre Pangenesis. Jena 1889.
208. Weismann, Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Jena 1892.
209. Wolff, G., Entwickelungsphysiologische Studien I. Archiv f. Entwickelungsmechanik I. 1895. 3. Heft.
210. Wyder, Das Verhalten der Mucosa uteri während der Menstruation. Zeitschrift für Geburtshülfe u. Gynäk. Bd. XI. S. 1.
211. Yamagiwa, Zellenstudie an sich regenerierendem Sehnengewebe. Virchows Archiv 135. 1894. S. 308.
212 Derselbe, Über die entzündliche Gefässneubildung, spez. diejenige innerhalb von Pseudomembranen. Virchows Archiv 132. 1893. S. 446.
213. Zabarowski, Experim. Unters. über die Regen. der quergestreiften Muskeln. Arch. für experim. Path. u. Pharm. Bd. 25. 1889.
214. Zeller, Plattenepithel im Uterus. Zeitschr. f. Geburtshülfe und Gynäkologie. XI. 1885. S. 56.
215. Ziegler, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsbildung. Verhdl. des X. intern. Kongr. 1890. Berlin Bd II. Abt. 3. S. 1.
216. Derselbe, Über die Ursachen der patholog Gewebsneubildungen. Intern. Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Festschrift, Rudolph Virchow gewidmet. Berlin. Hirschwald 1891. Bd. II. S. 21.
217. Derselbe, Historisches und Kritisches über die Lehre von der Entzündung. Zieglers Beiträge XII. 1892. S. 152.
218. Ziegler, H. E, Die biologische Bedeutung der amitotischen Kernteilung im Tierreich. Biolog. Centralblatt. XI. 1891. (Nicht zugänglich.)

v. Recklinghausen hat in seinem Handbuche der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung (1883) die damals giltigen Anschauungen über Regeneration und Hypertrophie zugleich mit der historischen Entwickelung derselben in so umfassender Weise dargelegt, dass sein Werk als Grundlage für alle späteren kritischen Besprechungen vorangesetzt werden muss. Über die Ergebnisse des letzten, seit dem verflossenen Jahrzehnt hat sich Barfurth in grösseren, zusammenhängenden und in der Hauptsache erschöpfenden Referaten für die Merkel-Bonnetschen Jahresberichte geäussert, so dass mir die Aufgabe eines Rückblickes auf die bis heute in den Fragen der Regeneration und Hypertrophie gewonnenen Kenntnisse wesentlich erleichtert wurde und eigentlich überflüssig erschien. Ich habe mich daher bemüht, nur die für den patholog. Anatomen wichtigen neueren Errungenschaften über die Regeneration der

Gewebe kurz zusammenzufassen, während die von Barfurth ausführlich behandelte Frage der Post- und Regeneration des Eies und des Embryo nur flüchtig gestreift werden konnte.

Die Vorgänge des physiologischen Wachstums, der Regeneration und der Hypertrophie beruhen auf einer Eigenschaft der Zellen, deren innere Ursache uns unbekannt ist, der Proliferationsfähigkeit. Das Wesen des Wachstums äussert sich vor allem in einer Vermehrung der nötigen Bausteine, der Zellen; dieselbe geht vor sich durch die Zellteilung: omnis cellula e cellula. Doch erzeugt nicht jede Zelle zwei völlig ähnliche, wenigstens nicht bei den höher zusammengesetzten Lebewesen, sondern auch ungleiche. Die einzelnen Teile des Körpers, die einzelnen Zellen werden also differenziert, sie erhalten spezifische Eigenschaften.

Da die Frage der Regeneration von den neueren Forschern mit derjenigen der Spezifizität der Zellen eng verknüpft worden ist, müssen dieselben im Zusammenhange behandelt werden.

O. Hertwig, Weismann, de Vries, Roux, Hansemann, Bard u. s. w. stimmen darin überein, dass in der befruchteten Eizelle, bezw. Eikerne das den ganzen Körper bildende Prinzip, die Erbmasse, in Form kleinster Elementarorganismen, von O. Hertwig Idioblasten, von anderen anders benannt, enthalten ist.

Das spätere Auftreten von Keimzellen in dem ausgebildeten Körper, also von Zellen, welche das ursprüngliche Keimplasma oder die Erbmasse in alter Menge und Eigenschaft enthalten müssen, wenn man die Möglichkeit einer Vererbung erklären will, und die Fähigkeit der Regeneration eines ganzen Tieres aus einer einzelnen Furchungszelle (Driesch) führten einzelne Forscher, wie O. Hertwig, und de Vries, zu der Annahme, dass das Keimplasma bei der Teilung gleichwertig auf alle Zellen des Köipers übertragen wird. Wie aber kann dann eine Differenzierung der Zellen eintreten? Nach der Theorie von de Vries, der sich O. Hertwig anschliesst, treten aus dem Kernverband d. Pangene (der Idioblasten) einzelne in das Zellprotoplasma aus, doch so, dass in der zurückbleibenden Idioblastenmasse die ausscheidenden noch vertreten bleiben und zur alten Stärke heranwachsen können. Der in das Protoplasma ausgetretene Teil bedingt die spezifische Funktion der Zelle, ihre Spezifizität. Die übrige im Kern enthaltene Masse von Idioblasten bleibt dabei latent. Sie tritt nur in Wirksamkeit bei dem physiologischen Wachstum, wenn eine weitere Differenzierung erfolgt, oder bei der Regeneration. Je nach der Grösse des zu ersetzenden Teiles muss in den restierenden Zellen eine grössere oder geringere Menge des latenten Keimplasmas aktiviert werden. Diese Aktivierung geht leicht vor sich, wenn die Differenzierung der regenerierenden Zelle eine geringe ist, schwerer, wenn das Gegenteil der Fall

ist, oder kann unmöglich werden, wenn die Differenzierung sehr weit fortgeschritten ist.

Roux glaubt, dass von Anfang an zwei Idioplassonarten in dem befruchteten Eikern vorhanden sind, das Idioplasson der direkten Entwickelung, welches die Differenzierung der Gewebe bewirkt und zwar durch ungleiche Teilung, und das Idioplasson der Re- oder Postgeneration, welches gleichmässig auf die Zellen verteilt wird. Diese gleichmässige Verteilung des letzteren hat aber auch eine Grenze, dann beginnt eine ungleiche Teilung; innerhalb dieser Grenze, die z. B. bis zur Bildung der Morula ausgedehnt sein kann, ist die Regenerationsfähigkeit unbegrenzt, omnipotent, da ja ein vollwertiges Idioplasson übertragen wird, je stärker aber die ungleiche Teilung des Regenerationsidioplasson wird, z. B. bei der Bildung der Keimblätter, um so geringer wird die Regenerationsfähigkeit.

Nach Weismann wird das Keimplasma unverändert in geringer Menge nur auf ganz bestimmte Zellen übertragen, die zur Bildung der Keime führen, das übrige Keimplasma spaltet sich ungleich bei der Bildung der Körperzellen bis in die es zusammensetzenden Determinanten, von denen jeder den Charakter einer Zelle oder gleichwertigen Zellgruppe bestimmt. Daneben enthält aber jede Zelle durch Abspaltung ausser dem seine Natur bestimmenden Hauptidioplasson noch ein Nebenidioplasson, welches aus den Determinanten der von ihr aus regenerierbaren Teile besteht. Diese Determinanten treten in Thätigkeit, wenn ein Substanzverlust eingetreten ist. Weismann giebt zu, dass ursprünglich allen Zellen solche Ersatzdeterminanten in ausgiebigstem Masse mitgegeben sein können, dass aber allmählich dieser Reichtum verloren ging; es blieben nur diejenigen Zellen mit besonderen Ersatzdeterminanten ausgerüstet, welche zur Regeneration eines biologisch wichtigen oder häufigen Verlusten ausgesetzten Organs bestimmt waren, die übrigen verloren sie ganz. Die Regenerationsfähigkeit ist also eine durch Selektion erhaltene Eigenschaft bestimmter Gewebe.

Alle genannten Forscher nehmen an, dass zwei Arten von Plasmen in den einzelnen somatischen Zellen enthalten sind, eines, welches den Charakter, die Spezifizität der Zelle bedingt, und eines, welches die Regenerationsfähigkeit in sich birgt. Das erste muss für verschiedene Zellen verschieden sein, das letztere kann gleich (O. Hertwig) oder auch differenziert sein (Roux, Weismann).

Hansemann, welcher die angeführten Hypothesen für die Erklärung der Entstehung von Geschwülsten verwertet, glaubt, dass die Verteilung des Idioplasmas von Anfang an ungleich geschieht, so dass von den verschiedenen ursprünglichen Plasmaarten der Stammzelle in den Tochterzellen bestimmte Plasmen als Hauptplasmen überwiegen, die anderen als Neben-

plasmen vorhanden sind. Darin beruht die Differenzierung der Zellen. Eine solche Differenzierung durch ungleiche Verteilung der einzelnen Plasmen tritt immer nur nach bestimmten Intervallen auf, denn jeder inäqualen Furchung folgt eine Reihe äqualer. Bei derjenigen Form von Regeneration. bei welcher nur Zellen mit gleichem Charakter gebildet werden, ist die äquale Furchung einfach vermehrt. Bei derjenigen Form, wo ganze Organe oder Gliedmassen, also Zellen von ganz anderer Funktion neugebildet werden sollen, müssen die regenerierenden Zellen neue Kräfte erhalten, und dies geschieht dadurch, dass die Nebenplasmen wieder ebenbürtig in Aktion treten. Dies tritt um so leichter ein, je weniger Generationsstadien seit dem Ei verstrichen sind. Damit wäre die verschiedene Regenerationsfähigkeit der einzelnen Gewebe erklärt.

Wenn man also noch bei niederen Tieren oder den embryonalen Stadien höherer Tiere eine weitgehende Regeneration mit Neubildung anders funktionierender Elemente und ganzer Organe findet, so lässt sich bei der notwendig weitergehenden Differenzierung der Elemente beim erwachsenen Menschen eine wesentliche Abnahme dieser Fähigkeit erwarten. v. Recklinghausen kommt zu dem Schluss, dass beim Menschen der Wiederersatz eines verloren gegangenen Organs nicht beobachtet ist. Beim Menschen kennen wir auch bis jetzt nur eine Wiedererzeugung der Gewebe für sich, nicht eine gleichzeitige Ausbildung verschiedener Gewebe in der Masse und in dem Verhältnis zu einander, in welchem sie zusammen ein ganzes Organ aufbauen (S. 157 und 273).

Nun wissen wir, dass der erwachsene Mensch kein festgefügtes, unveränderliches System von Zellen darstellt, sondern dass auch an ihm ein während des ganzen Lebens andauernder Verlust und Ersatz von Zellen stattfindet, die physiologische Regeneration. Doch kommt es auch hier immer nur zu einem Wiederersatz von Geweben, niemals von Organen. Nicht alle Gewebe unterliegen diesem andauernden Wechsel, sondern nur einzelne. In dem letzten Jahrzehnt ist der Nachweis einer solchen Regeneration dadurch wesentlich erleichtert worden, dass man die Zellvermehrung auch da, wo sie nicht so augenfällig ist, wie etwa an der äusseren Haut, durch die Beobachtung der Kernteilungsfiguren nachweisen kann.

Inwieweit bei dieser normalen Regeneration nur mitotische oder auch amitotische Formen eine Rolle spielen, das ist mit Sicherheit noch nicht entschieden. Nach Flemming kann man wohl bei dem heutigen Stand der Untersuchungen dem Satze vom Raths beistimmen: „Ein regenerativer Charakter der Amitose ist weder bei Metazoen noch bei Protozoen wirklich nachgewiesen".

Flemmings Arbeiten und die seiner Schüler, sowie diejenigen von Podwyssozki, Bizzozero und Vassale u. a. haben die Ausdehnung

und das Vorkommen der Kernteilungsvorgänge im normalen Körper klarzustellen versucht. Konnte man nun auf Grund der gefundenen Mitosen die physiologische Regeneration bestimmter Gewebe behaupten, so ging Hansemann noch weiter, indem er für jede differenzierte Zellart eine besondere Form der Mitose aufstellte, so dass aus derselben der Charakter des Gewebes, zu dem die Zelle gehört, erkannt werden kann. „Bei den einzelnen Gewebsarten finden sich individuelle Unterschiede der Karyokinese, die es bei genügender Übung gestatten, die einzelnen Gewebsarten an der Form ihrer Mitose zu unterscheiden. Die Mitosen einzelner Zellarten, z. B. diejenigen der Gefässepithelien, der Epidermiszellen und der Lymphocyten sind so verschieden von einander, dass man sie fast auf den ersten Blick unterscheiden kann. Die Mitosen anderer Gewebe aber, und besonders solcher, die entwickelungsgeschichtlich nahe Beziehungen zu einander haben, z. B. die Epidermis, Talgfollikel- und Haarbalgzellen haben so viel Ähnlichkeit mit einander, dass man sie erst nach längerem Studium unterscheiden lernt" (79, S. 20).

Da Hansemann seine ausgedehnten Untersuchungen über das Vorkommen von Mitosen an menschlichen Geweben anstellte, so sind die Ergebnisse besonders wichtig. Er fand unter normalen Zuständen Mitosen nur an wenigen Gewebsarten, den Epithelien aller mit der Aussenwelt kommunizierenden Oberflächen, in erster Linie an der äusseren Epidermis und der Kornea, an der Schleimhaut der Atmungs-, Harn- und Geschlechtsorgane; ferner an den Haar- und Talgfollikeln, den Lieberkühnschen Krypten und den Epithelrecessus des Uterus, endlich an den Drüsenausführungsgängen und an den Lymphfollikeln. Alle diese Gewebsarten unterliegen also einer physiologischen Regeneration.

Es fehlen jedoch Mitosen in allen übrigen Organen der Bindesubstanzreihe, den Muskeln, Nerven, Pia und vor allem in echten Drüsen. Eine Sonderstellung nehmen die Hoden- und die Milchdrüsen ein, von denen die letzteren ein zeitweiliges Auftreten von Mitosen erkennen lassen.

Nicht unerwähnt sei, dass Hansemann in Übereinstimmung mit Bizzozero die Lieberkühnschen Krypten als einfache Schleimhautrecessus betrachtet, in deren Tiefe die Kernteilung besonders lebhaft ist, während sie an der Oberfläche fehlt. So dienen die Krypten als Keimcentren für das Oberflächenepithel. Bizzozero hat das Resultat seiner ausgedehnten Untersuchungen über physiologische Regeneration dahin zusammengefasst: Die Gewebe des menschlichen Körpers können bezüglich der Regenerationsfrage in drei Klassen eingeteilt werden:

1. Gewebe, deren Zellen sich während des ganzen Lebens des Individuums vervielfältigen und so zu einer kontinuierlichen Regeneration Veranlassung geben. Gewebe mit labilen und nicht beständigen Zellelementen.

Dazu gehören u. a. die Drüsenparenchyme, deren Sekretionsprodukte aus morphologisch gut charakterisierten Elementen zusammengesetzt sind (Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen, Ovarien, Hoden) und die Epithelien der Drüsenausbuchtungen (tubulöse Drüsen des Darmes und des Uterus), die Talgdrüsen, Schleimdrüsen des Magens.

2. Gewebe, deren Elemente sich durch Teilung bis zur Geburt und noch einige Zeit nach der Geburt, wenn die Elemente bereits ihre spezifischen Eigenschaften erlangt haben, vermehren. Ist diese Periode vorüber, so findet keine weitere Vermehrung statt und im Gewebe ist kein physiologischer Regenerationsprozess nachweisbar. Gewebe mit beständigen Elementen: Parenchym der Drüsen, welche flüssige Sekrete absondern (Leber, Niere, Pankreas, Speicheldrüsen etc.), Binde-, Knorpel- und Knochengewebe, das Gewebe der glatten Muskulatur.

3. Quergestreifte Muskulatur und Nervengewebe. Bei diesen hört die Vermehrung durch Mitose in einer relativ frühen Periode des embryonalen Lebens auf, bevor noch die Elemente ihre spezifischen Charaktere erlangt haben. Eine physiologische Regeneration existiert nicht.

Die Untersuchungen über die Vorgänge bei der physiologischen Regeneration ergaben also positive Resultate nur für ganz bestimmte Gewebe. Die pathologische Regeneration, der Wiederersatz eines abnormen Defektes im ausgebildeten Körper, kann sämtliche Gewebe treffen und wir müssen diese erst kennen lernen, wenn wir über die Art und Ursache der Regeneration überhaupt etwas aussagen wollen.

Epithelien.

Die physiologische Regeneration des Epithels der äusseren Haut und ihrer Anhänge, der Haare, Nägel und Talgdrüsen erfolgt nach dem übereinstimmenden Urteil aller Forscher, die sich damit beschäftigt, nach dem Typus der Karyomitose.

Für die pathologische Regeneration der Epidermis oder des ihr gleichwertigen Kornealepithels gehen die Anschauungen in so weit auseinander, als auch direkte Kernteilungen, so besonders von Mayzel an dem Defektrand der Korneawunde beobachtet, von Neelsen bestätigt worden sind. Die Untersuchungen von Peters, Neese, Somya machen es für die Wundheilung an der Kornea wahrscheinlich, dass verschiedene Prozesse dabei in Betracht kommen; zunächst findet eine Deckung des Defektes durch eine einschichtige Zelllage statt, welche durch wandernde Epithelien, die sich allmählich von dem Geschwürsrand vorschieben, hergestellt wird. Der definitive Aufbau eines mehrschichtigen Epithelgewebes kann natürlich nur durch eine Vermehrung der Zellen erfolgen, die jedoch nicht nur

am Wundrand, sondern, was wichtig ist, weit davon entfernt, über die ganze Kornea zerstreut durch Mitose vor sich geht und erst später eintritt. Ein Teil der in den ersten Stunden nach der Verletzung reichlich auftretenden Mitosen in der nächsten Umgebung der Wunde ist wohl auf die Reizung zurückzuführen. Die dabei gleichfalls vorhandenen amitotischen Teilungen sind nach dem Vorgange von Ziegler und vom Rath, sowie Barfurth nur als degenerierende Zellvermehrungen, die kein dauerndes Gewebe schaffen, aufzufassen.

Den auffälligen Befund der Mitosen in weitester Entfernung von dem eigentlichen Defekt betont auch Ziegler für die Hautwunden auf Grund der Arbeiten seiner Schüler. Auf die Bedeutung derselben soll an anderer Stelle näher eingegangen werden.

Eine Neubildung der Epithelien aus anderen Zellen, z. B. denjenigen des Bindegewebes, wird nicht mehr anerkannt. Das Epithel stammt nur vom Epithel.

Über den Wiederersatz oder den Wechsel der Haare, der sowohl physiologisch an den Kopfhaaren der Neugeborenen, an den Cilien der Augenlieder, sowie pathologisch nach verschiedenen Infektionskrankheiten vorkommt, liegen neuere Arbeiten von Garcia, Giovannini, Stieda, bei Tieren von Schwalbe vor.

Während Stieda, auch noch in seiner letzten Mitteilung, die Bildung einer neuen Papille für das neue Haar betont, spricht sich Garcia dahin aus, dass bei dem Haarwechsel der Neugeborenen die Papille bestehen bleibt, sich jedoch verkleinert und allmählich mit dem ausfallenden Haar in die Höhe rückt bis zum Beginn der Wucherungszone der äusseren Wurzelscheide. Von ihr aus wird die Papille wieder mit Keimepithel bedeckt, welches das neue Haar liefert. Auch Giovannini, welcher den Wiederersatz ausgerissener Haare untersucht, leitet das die Papille bedeckende neue Keimlager von den wuchernden Wurzelscheiden ab. Die Persistenz der alten Papille als Grundlage für die neue betont Schwalbe. Über die Regeneration der Linse bei vollständiger Entfernung derselben samt ihrer Kapsel hat Wolff bei Urodelen Versuche angestellt und kommt zu dem auffallenden Schluss, dass die Neubildung von dem Epithel der Iris und zwar des oberen Randes derselben ausgeht. Über die entwickelungsmechanische Erklärung dieses Vorganges muss das Original nachgelesen werden.

Betreffs der physiologischen und pathologischen Regeneration der Schleimhäute bei den Säugetieren ist eine Einigung dahin erzielt worden, dass das Epithel nur vom Epithel stammt und die Neubildung durch Mitosen erfolgt. Die Angabe von Driesch über freie Kernbildung in der Trachealschleimhaut ist durch die Arbeiten von Bockendahl und

Flemming, die Behauptung von Duval, dass die Epithelbekleidung des puerperalen Uterus aus dem Bindegewebe stamme, durch Strahls Untersuchungen widerlegt.

In den Lieberkühnschen Drüsen hat Bizzozero die Keimlage für das Oberflächenepithel des Darmes zu sehen geglaubt und die gleichen Beziehungen zwischen Uterusschleimhaut und Uterusdrüsen mit Vassale zusammen nachgewiesen. Die Kernteilungen sind am zahlreichsten in der Tiefe der Drüsen. Von hier aus werden die neugebildeten Zellen zum Ersatz der verloren gegangenen oberflächlichen hinaufgeschoben. In ähnlicher Weise äussert sich Hansemann.

Für den Magen stellen die Magengrübchen das Keimlager für die Deckepithelien dar. Die schon von v. Recklinghausen betonte Restitutio ad integrum der Magenschleimhaut nach hämorrhagischen Erosionen konnte von Griffini und Vassale auch für ausgedehntere mechanische Verletzungen beim Tier experimentell nachgewiesen werden. Aus dem vom restierenden Drüsenepithel ausgehenden Epithelüberzug der Wunde entstehen durch Einstülpung die neuen Labdrüsen mit Differenzierung ihrer verschiedenen Zellarten. Diese Angaben wurden im wesentlichen von Matthes bestätigt.

Für die Harnblasenschleimhaut konnte Beltzow die mitotischen Teilungen des regenerierenden Epithels nachweisen, fand aber auch vereinzelte Fragmentierungen und Riesenzellenbildung.

Noch ungelöst ist die Frage, wie sich das Epithel des Uterus bei der Menstruation verhält, ob hier überhaupt ein Defekt in der Schleimhaut entsteht und wie weit sich derselbe erstreckt.

Möricke und de Sinéty leugnen jeden Defekt in der Schleimhaut, während Leopold, Wyder und v. Kahlden eine Abstossung des Epithels und der oberen Schleimhautschichten behaupten, die Regeneration von stehen gebliebenen Epithelinseln oder allein von den Drüsenzellen herleiten. Die neuesten Untersuchungen von Christ haben unter anderem bei einem am zweiten Menstruationstage verstorbenen Mädchen einen bis auf ganz minimale Defekte unversehrten Epithelüberzug ergeben. Wie weit diese Beobachtung für die späteren Tage der Menstruation massgebend ist, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Wenden wir uns zur Regeneration der eigentlich sezernierenden Drüsen, an denen wie an anderen Stellen erwähnt, ein physiologischer Zellverbrauch und Ersatz nicht statt hat, so ist die Beurteilung der Frage, was wir unter Regeneration zu verstehen haben, recht schwierig. Wenn eine Niere exstirpirt wird und die andere die Funktion übernimmt, ohne sofort eine Vermehrung der Masse zu zeigen, so ist eine Wiederherstellung, eine Regeneration der Funktion eingetreten. Dieselbe ist nur von kurzer

Dauer, sie beruht auf der Entfaltung von Reservekräften, welche wir den einzelnen Zellen für solche erhöhte Leistungen zusprechen müssen, und sie wird bald gefolgt von einer formalen Regeneration. Dieselbe kann einerseits in einer Neubildung spezifischer Drüsenkörper bestehen, nach dem embryonalen Typus von den Drüsenausführungsgängen ausgehend, durch Sprossung derselben und Umwandlung in spezifische Drüsen und Bläschen, eigentliche lokale oder anatomische Regeneration — oder in einer Vergrösserung der zurückgebliebenen Drüsenabschnitte durch Vergrösserung oder Vermehrung der einzelnen sie zusammensetzenden Drüsenzellen, diffuse kompensatorische Hypertrophie oder Hyperplasie. Podwyssozki nennt diese Vorgänge Regeneration per appositionem und Regeneration per intussusceptionem. Ist das Organ ein doppelseitiges, so lässt sich die kompensatorische Hyperplasie in ihrer reinsten Form verfolgen, wie bei den Nieren, bei den übrigen komplizieren sich regenerierende und kompensatorisch hypertrophierende Vorgänge. Während man eine Wiederherstellung von Drüsengewebe in grösserem Umfange früher für unmöglich hielt, haben die Untersuchungen der letzten 10 Jahre, besonders die Experimente Ponficks mit der Leber bewiesen, dass selbst von so lebenswichtigen Drüsen wie die letztgenannte $^3/_4$ des Gewebes entfernt werden können und dennoch die Wiederherstellung des Drüsenvolumens und der Funktion stattfindet.

Es blieb nur die Frage zu lösen, wie weit handelt es sich dabei um Regeneration, wie weit um Kompensation. Das Experiment brachte leider einen neuen unvermeidlichen Faktor hinzu, die pathologische Reizung durch die Verwundung. Als Folge derselben sind wohl die Sprossungen an Gallenkanälen, die Wucherungen von geraden Harnkanälchen in das junge Granulationsgewebe der experimentell erzeugten Wunde, wenigstens zum Teil, aufzufassen. Jedenfalls ist die regeneratorische Bedeutung dieser Wucherungen, wie sie von Podwyssozki für die Leber und noch neuerdings von Peipers für die Nieren beschrieben worden sind, eine sehr geringe, weil sie nur im beschränktesten Massstabe stattfinden. Dagegen ist die bei den Nieren längst bekannte kompensatorische Hypertrophie nun auch für die Leber von Ponfick und von Meister, für die Schilddrüse von Beresowski nachgewiesen. Wie es sich bei der Vergrösserung der Nieren nicht um eine Neubildung von Glomeruli oder Harnkanälchen, sondern um eine Vergrösserung der Glomeruli, bezw. der Epithelzellen oder um eine Vermehrung der Zahl der letzteren handelt (Barth), so kommt es auch bei der Regeneration der Leber nicht zur Neubildung von Leberläppchen am Wundrande, sondern durch Zellvermehrung zu einer Vergrösserung der einzelnen zurückgebliebenen Läppchen um das drei- bis vierfache. Eine Wucherung der Gallengänge und des Blutgefässsystems hat nur in soweit statt, als zur

Ableitung des Sekrets und Versorgung des neuen Gewebes mit Nährmaterial notwendig ist. Für diese Neubildung des Lebergewebes, welche allein durch den für den restierenden Teil sehr erhöhten funktionellen Reiz ausgelöst wird, schlägt Ponfick den Namen Rekreation vor.

Wie viel Anteil bei der Wiederherstellung einer Drüsenfunktion die Regeneration, wie viel die kompensatorische Hypertrophie bei den einzelnen Drüsen hat, haben die experimentellen Arbeiten Ribberts für Schilddrüse, Mamma, Hoden, Martinottis für Pankreas, Leber, Nieren, Podwyssozkis für Leber, Nieren, Speichel- und Meibomsche Drüsen, Lothrops für den Eierstock, Petrone für die Lungen und vieler anderer klarzustellen versucht.

Zieht man aus allen diesen Einzeluntersuchungen das Facit, so ergiebt sich, das die eigentliche Regeneration von Drüsengewebe beim erwachsenen Tiere fast ganz gegen die kompensatorische Hypertrophie, bezw. Hyperplasie zurücktritt, und zwar ist nach Ribbert die Regeneration eines Organes um so stärker, je geringer die kompensatorische Hypertrophie und umgekehrt.

Für einzelne Organe, wie z. B. die Geschlechtsdrüsen, ist die Frage der kompensatorischen Hypertrophie noch nicht positiv entschieden (Ribbert, Nothnagel).

Bindegewebe.

Auf dem X. internationalen Kongress zu Berlin war als erstes Thema „die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung" zur Diskussion gestellt. Es sollte damit die alte Streitfrage, ob nur die Zellen des fixen Gewebes oder nur die Recklinghausenschen Wanderzellen oder beide zusammen an dem Aufbau des neuen Gewebes mitwirken, endgültig entschieden werden. Der Nachweis der Kernteilungsfiguren schien die Aufgabe wesentlich zu erleichtern, so lange man annahm, dass nur die fixen Zellen die Fähigkeit der mitotischen Teilung besässen, andererseits nur den Wanderzellen die Beweglichkeit zugesprochen wurde. Die erste Hypothese ist bereits durch mehrfache Befunde von mitotischen Teilungsvorgängen an Wanderzellen und weissen Blutkörperchen gestürzt (Spronck, Flemming, Arnold, H. F. Müller, Peremeschko, Grawitz, Hansemann, Troje, Deekhuyzen, Klemensiewicz Neumann u. a.). Die Schwierigkeit der Frage wurde durch den Nachweis erhöht, dass die wuchernden fixen Gewebszellen ebenfalls mobil werden und sich zu Wanderzellen umgestalten können, welche zuweilen schwer von den eigentlichen Wanderzellen zu unterscheiden sind (Arnold, Reinke, Bardenheuer, Marchand, Nikiforoff, Ziegler, Eberth, Graser u. a.)

Doch stimmen die meisten Untersucher darin überein, dass die Mitosen der Wanderzellen, wenn sie überhaupt beobachtet werden, gegen diejenigen der fixen Zellen, welche an ihrer Grösse und Lage erkannt werden können völlig verschwinden, und dass andrerseits die Mehrzahl der wandernden Bindegewebszellen ihre Eigentümlichkeiten, Beschaffenheit des Protoplasmas, des Kernes, der Mitose bewahren, so dass eine Trennung von den Wanderzellen möglich ist. So kommt Ziegler als erster Referent über das Thema zu dem Schluss, dass die Bildung des neuen Gewebes in erster Linie von den fixen Zellen ausgeht, dass aber eine Beteiligung von eigentlichen Wanderzellen, wenn auch nicht bewiesen, so doch nicht positiv auszuschliessen ist. Marchand betont den Unterschied zwischen den Exsudatzellen, d. h. den aus dem Blut stammenden Wanderzellen und den Bildungszellen noch schärfer, und Grawitz kommt auf Grund der Kernteilungsfiguren, welche für die Leukocyten charakteristisch klein sein sollen, ebenfalls zu einer endgültigen Trennung der beiden Zellarten; ein positiver Anteil der spezifischen Wanderzellen am Gewebsaufbau wird von ihnen geleugnet. Ihnen schliesst sich Eberth völlig an.

Trotzdem sind noch mehrfache Versuche gemacht worden, den Wanderzellen ihre alten historischen Rechte zu wahren. Besonders ist es Arnold, der die Möglichkeit einer progressiven Entwickelung der hämatogenen (im Gegensatz zu histiogenen) Wanderzellen auf Grund neuerer Experimente betont. Er konnte bei Warmblütern nach Injektion von Weizenkörnern in die Blutbahn eine Umwandlung der Leukocyten zu spindelförmigen Gebilden und Riesenzellen beobachten innerhalb einer Zeit, wo eine Wucherung der fixen Endothelien ausgeschlossen war. Ribbert, welcher die Entstehung der kleinen einkernigen Lymphocyten aus den fixen Zellen für möglich hält, schreibt ihnen und ihren eingewanderten Kollegen die Fähigkeit zu, bei der Endothelauskleidung der neuen Spalten und Saftlücken mitzuwirken. Gegen die Abstammung der Lymphocyten aus dem Gewebe in loco wendet sich Baumgarten auf Grund seiner Untersuchungen über die Tuberkelbildung. Er konnte zu der Zeit, wo die Anhäufung von Lymphocyten im Tuberkel beginnt, keine oder nur spärliche Mitosen an den fixen Zellen nachweisen.

Immerhin muss, selbst wenn eine progressive Entwickelung der hämatogenen Wanderzellen vorkommen sollte, betont werden, dass dieselben bei den erdrückenden Beweisen für die starke Proliferation der fixen Zellen nur eine sehr geringe sein kann. Man darf daher auch für das Bindegewebe den Satz gelten lassen, dass es sich aus seinen eigenen fixen Elementen regeneriert.

Zu diesen alten und immer noch nicht ganz geklärten Streitfragen hat Grawitz eine neue hinzugefügt mit seiner Behauptung, dass ein

grosser Teil der bei der Regeneration wuchernden Zellen aus der Grundsubstanz „aufgewacht" seien. Diese Anschauung, dass bei der Bildung der faserigen Grundsubstanz zahlreiche Zellen in toto durch Umwandlung in Fasermasse verschwinden, und dass diese Fasermassen sich wieder zu kernhaltigen Zellen zurückbilden können, hat bisher trotz mannigfacher Kontrolluntersuchungen keine Unterstützung von anderer Seite gefunden. Zur genaueren Orientierung sei auf das zusammenfassende Referat von Beneke hingewiesen, da eine ausführlichere Besprechung dieses Themas an anderer Stelle erfolgen wird.

Über die Regeneration des Sehnengewebes äussern sich Viering und Yamagiwa dahin, dass die Bildung des die Stümpfe verbindenden Granulationsgewebes in erster Linie von der Sehnenscheide und dem lockeren Bindegewebe der Sehne selbst ausgeht. Die Sehnenzellen wuchern erst spät und in geringem Umfange. Enderlen legt umgekehrt grossen Wert auf eine lebhafte Proliferation der spezifischen Sehnenelemente und betont das sehnenartige Aussehen der Narbe.

Die neuen Arbeiten über postfötale Bfutgefässneubildung von Thoma und Yamagiwa kommen zu dem übereinstimmenden Resultat, dass auch hier die Spezifizität des Gewebes gewahrt wird. Die neuen Kapillaren entstehen in erster Linie durch Sprossungen der alten Kapillarendothelien (Arnold, Billroth, Meyer). Eine Neubildung aus Strängen von Keimzellen (Billroth und Thiersch), die mit den Gefässen in Verbindung treten, oder aus besonderen Gefässbildnern, den Cellules vasoformatives Ranviers, kommt nicht vor. Freilich lässt Yamagiwa die Bindegewebszellen bei der Verschmelzung zweier Kapillarsprossen eine helfende Rolle spielen. Die Sprossbildung geht von dem Protoplasma der Endothelzellen aus, deren Kerne sich mitotisch teilen und mit dem wachsenden Protoplasmafortsatz vorwärts rücken. Die Trennung des Gesamtprotoplasmas in einzelne Zellterritorien erfolgt, wenigstens beim Menschen, erst spät. Daraus erklärt sich wohl eine Differenz zwischen zwischen Thoma und Yamagiwa. Ersterer betont, dass die Bildung des neuen Lumens durch Erweiterung der intercellulären Spalten vor sich geht, während Yamagiwa eine Aushöhlung des Protoplasmas von dem Kapillarlumen her, also eine intracelluläre Kanalbildung annimmt.

Über die Regeneration der elastischen Fasern in der Haut haben Passarge und Krösing Studien angestellt. Nach Passarge ist eine Regeneration, besonders in Narben, wohl nachweisbar, während Krösing sie nur für möglich, aber nicht für bewiesen hält. Beide Autoren schliessen eine Beteiligung der Zellen bei der Faserbildung aus. In direktem Gegensatz dazu steht Hansen, der als ein Schüler von Grawitz die Fasern aus den Zellleibern entstehen und sich zu Zellleibern mit Kernen wieder

zurückbilden lässt. Goldmann hat auf die Neubildung elastischer Fasern in überpflanzten Hautstückchen aufmerksam gemacht. Er leitet sie durch Sprossenbildung von dem elastischen Gewebe des Mutterbodens ab.

Die isogenetische Entwickelung der Hypertrophieen der glatten Muskulatur bei Verengerungen im Darmkanal sowie der Wundheilungen der Darmwand und der Gebärmutter ist von Stilling und Pfitzner, A. Ritschl und Busachi durch den Nachweis echter Mitosen in den Muskelzellen sichergestellt worden. Freilich ist die Regeneration des Defektes durch neugebildete Muskelmasse beim Warmblüter nur gering, hauptsächlich beruht sie auf bindegewebiger Vernarbung. Dafür aber tritt auch an entfernteren Stellen eine Wucherung der Muskelfasern ein, so dass hier das Gesetz der funktionellen kompensatorischen Hypertrophie wie bei den drüsigen Geweben zur Geltung gelangt.

In Uterusmyomen wurden mitotische Teilungen von Busachi nachgewiesen. Neben der Hyperplasie findet sich bei der Regeneration der Muskelwunden eine deutliche echte Hypertrophie der Fasern (Busachi), die auch von Orth an der Uterusmuskulatur bei Myombildungen aufgefunden und von Bertelsmann durch Nachuntersuchungen im Göttinger Institut bestätigt werden konnten.

Die Anschauungen, welche Ribbert über die Entstehung der Lymphkörperchen in den Lymphdrüsen hegt (Abstammung von den wuchernden Endothelien, im Gegensatz zu Flemming, welcher die Lymphocyten durch fortgesetzte mitotische Teilung sich vermehren lässt), finden sich auch in seiner Arbeit über die Regeneration der Lymphdrüsen wieder. In erster Linie sind es die Endothelien, dann die Gefässwandzellen und fixen Bindegewebszellen, welche in den Defekt hineinwuchern, hier ein Retikulum bilden, in dessen Maschen sich die wuchernden Endothelien ansammeln, um sich allmählich in typische Lymphocyten umzubilden. Die alten Lymphkörperchen nehmen nicht durch Wucherung, sondern nur durch Einwanderung an der Bildung des neuen Gewebes teil. Der ausgebildete Lymphocyt ist nicht weiter wucherungsfähig. Dasselbe glaubt Baumgarten, während Hansemann auf Grund der spezifischen Mitosen der Endothelien und Lymphocyten der Flemmingschen Anschauung beitritt. Nach Stöhr werden die Tonsillen durch Einwanderung der Lymphocyten aus der Blutbahn in das Gewebe gebildet; der weitere Ausbau geschieht durch mitotische Teilung der ausgewanderten Elemente. Die bekannte Regenerationsfähigkeit des Knochengewebes, welche auf die spezifische Thätigkeit des Periosts und des Knochenmarks zurückgeführt wird, hat durch die Arbeiten des letzten Jahrzehnts (u. a. Krafft) nur eine Bestätigung erhalten.

Über Wachstum und Regeneration des Knorpels liegt eine neuere experimentelle Arbeit von Sieveking vor. Er bestätigt das Wachstum

des Ohrknorpels beim Kaninchen durch mitotische Zellteilung in dem ersten Lebensmonat. Im zweiten erfolgt die Grössenzunahme durch Vergrösserung der Zellen, Vermehrung der Zwischensubstanz und appositionelles Wachstum seitens des Perichondriums, welches später allein die Vermehrung bedingt. Künstliche Defekte im wachsenden Knorpel werden vom Perichondrium aus durch Apposition neuen Knorpelgewebes gedeckt. Bei dem erwachsenen Menschen ist die osteogene Thätigkeit des Perichondriums gegenüber der chondrogenen nach den chirurgischen Erfahrungen überwiegend.

Quergestreifte Muskulatur.

In das fast unentwirrbar scheinende Chaos der Meinungen und Deutungen bezüglich der bei Regeneration von quergestreifter Muskulatur beobachteten Vorgänge wird durch die Arbeiten der letzten Jahre eine grössere Ordnung gebracht, die sogar eine baldige Lösung des schwierigen Rätsels verheisst. Ich sehe von den älteren Arbeiten, in welchen das Bindegewebe oder die Wanderzellen als die Erzeuger des jungen Muskelgewebes angesprochen wurden, ab, da alle genaueren Untersuchungen der neueren Zeit nur in den alten Muskelfasern die Quelle der Wiedergeburt sehen. Die lebhaft diskutierte Frage, ob überhaupt ein muskulärer Ersatz von untergegangenem Muskelgewebe statthaben kann, ist im Sinne der alten schon von v. Recklinghausen wiedergegebenen Anschauung durch wiederholte Untersuchungen und Experimente, noch neuerdings von Volkmann, dahin gelöst worden, dass bei einfachen Schädigungen der spezifischen kontraktilen Substanz, wo das Sarkolemm mit den Muskelkernen und die bindegewebige Stützsubstanz erhalten bleiben, wie beim Typhus oder der Erfrierung, eine auch funktionell vollständige Regeneration statt hat, dass aber bei traumatischen Verletzungen nur dann eine muskuläre Vereinigung eintritt, wenn der Substanzverlust sehr gering ist, während bei grösseren Defekten eine bindegewebige Vernarbung folgt. Die Zone der Muskularisierung ist nicht breiter als 1—2 mm vom Wundrande aus.

Diejenigen Autoren, welche eine Spezifizität der Muskelregeneration anerkennen, waren bislang in zwei Lager getrennt; die einen erkannten nur eine Regeneration durch die sogen. Muskelzellen nach embryonalem Typus an (Weber, Kraske), die anderen allein durch eine Knospung von der alten Faser aus (Neumann, Nauwerck).

Die neueren Arbeiten von Barfurth, Kirby und Volkmann haben uns gezeigt, dass eine scharfe Trennung dieser Vorgänge überhaupt nicht möglich ist, sondern dass thatsächlich beide Regenerationsformen vorkommen, die auch in ihrer prinzipiellen Bedeutung gleichwertig sind. In seinem

letzten Referate über die Muskelregeneration betont Barfurth besonders, dass für die verschiedenen Formen des Neubildungsprozesses einerseits die Art und das Alter des Versuchstieres, wie er es gezeigt, andererseits die Art der Verletzung, durch Infektion, thermische Einflüsse, Traumen u. s. w., wie Volkmanns Untersuchungen beweisen, von grosser Bedeutung ist.

Doch lässt sich trotz aller Verschiedenheit und Buntheit der Bilder ein gemeinsamer Charakterzug in diesen Wucherungsvorgängen festhalten, das ist das Selbständigwerden der, die komplizierte Muskelfaser zusammensetzenden, Einzelgebilde. Zwar ist die Muskelfaser nicht vielzellig, wohl aber vielkernig, und zu jedem Kern muss eine bestimmte Protoplasmamenge, sei es auch nur durch eine stärkere Anhäufung des Sarkoplasmas, in Beziehung gesetzt sein. Das Selbständigwerden dieser Kerne mit dem ihnen zugehörigen Protoplasma kann, wie die Untersuchungen aller Autoren lehren, in den mannigfachsten Formen vor sich gehen. Einmal kann es sich um eine direkte Auflösung der Muskelfaser in die kleinen Einzelzellen handeln. Ist die kontraktile Substanz der Muskelfaser, wie z. B. beim Typhus oder bei Frosteinwirkung, zerstört, sind die Kerne und ihr Sarkoplasma erhalten geblieben, so tritt eine lebhafte Wucherung dieser Kerne und Vermehrung des Protoplasmas ein, welches zur Bildung einer wahren Brut von neuen Zellen oder Riesenzellen führt, die den erhaltenen Sarkolemmschlauch vollständig ausfüllen und so die typischen, von Waldeyer als Muskelzellenschläuche benannten Gebilde zusammensetzen (Volkmann).

Ist die Muskelfaser durch Trauma oder auf andere Weise in ihrer Kontinuität getrennt, so zeigt sich ebenfalls als erste Erscheinung eine lebhafte Wucherung der Muskelkerne, nicht allein derjenigen, welche an dem noch teilweise erhaltenen Sarkolemmschlauch des zerstörten Faserabschnittes der Vernichtung entgangen sind, sondern auch an denen, welche dem erhaltenen Faserstumpf angehören. Dabei verliert das Protoplasma in der Umgebung der wuchernden Kerne seine normale Streifung, es tritt eine feinkörnige Masse als Protoplasmahof der Kerne auf. Diese Wucherung der Kerne und diese Vermehrung des Protoplasmas kann wiederum zu den verschiedensten Bildungen führen. Entweder lösen sich die neugebildeten Elemente von ihrem Mutterboden ab und werden zu selbständigen Muskelzellen, oder sie bleiben mit demselben in Zusammenhang, können also dem Sarkolemm angeheftet sein oder direkt dem alten Faserstumpf entsprossen (Neumann-Nauwercksche Muskelknospen). Endlich kann der zurückbleibende Faserstumpf, ehe sich an ihm Wucherungsvorgänge zeigen, oder im Beginn derselben, mehrfach gespalten werden, und an jedem Spaltungsprodukt können sich die oben beschriebenen Vorgänge wiederholen. Weiterhin werden an den Muskelknospen Abspaltungen einzelner Muskelzellen beobachtet, die isolierten, zu spindelförmigen Elementen ausgewachsenen

Muskelzellen können sich zu grösseren Bildungen wieder vereinigen, oder vor ihrer vollständigen Ablösung netzartig untereinander verbunden bleiben, endlich können aus den Muskelzellen, den Muskelknospen, den wuchernden gespaltenen Muskelfasern riesenzellenartige Gebilde hervorgehen, so dass die Schwierigkeit in der Deutung dieser Bilder, die durch die Wucherungen des Bindegewebes, die Leukocyteneinwanderung, den Zerfall der Muskelfasern, noch komplizierter werden, eine sehr grosse wird und die Mannigfaltigkeit der Muskelregenerationstheorieen erklärt. Folgen wir aber der Ansicht Kirbys, welcher in der isolierten Muskelzellenbildung von den zurückgebliebenen Kernen aus und in der Knospung durch Kernwucherung des Faserstumpfes denselben Vorgang, nur verschieden lokalisiert, erblickt, beachten wir Barfurths und Volkmanns Ergebnisse, dass die verschiedenen Formen der Wucherungen sich meist kombinieren, dass aber je nach dem Alter des Tieres oder der Art der Verletzung die eine die andere überwiegt, so wird das Verständnis wesentlich erleichtert.

Bleiben die Muskelkerne, wie beim Typhus, erhalten, und geht die Gesamtmasse der kontraktilen Substanz unter, so kann nur eine Wucherung von Muskelzellen erfolgen, ist das Sarkolemm mit den Kernen vernichtet, so kann nur aus dem erhaltenen Faserstumpf, sei es in Form der Knospung oder der sich schneller vom Mutterboden lösenden Muskelzellen die Neubildung statthaben.

Findet aber auch eine wirkliche Neubildung statt? Sind diese Bilder nicht als Degenerationen aufzufassen? Ich glaube nicht, dass die Behauptung Nauwerks, es sei der Übergang der spindelförmigen Muskelzellen in wirckliche, gestreifte Fasern, wie v. Recklinghausen sich gleichfalls äusserte, eine unbewiesene Thatsache, heute noch zu Recht bestehen kann, nachdem Volkmann quergestreifte junge Muskelfasern beim Typhus ohne jede Sprossung vom Faserstumpf her beobachtet hat. Die Umwandlung des feinkörnigen Protoplasmas der Muskelknospen in gestreifte Substanz ist gleichfalls sicher gestellt. Andererseits kann unmöglich, wie Nauwerck mit Recht betont, die ganze junge Zellenbrut zu Muskelfasern werden, und damit stimmt der besonders von Nauwerck betonte, meist durch fettige Degeneration bedingte Untergang des grössten Teils derselben überein. Von grossem Interesse ist die Frage, ob die ersten Kernwucherungen einen regenerativen oder degenerativen Charakter tragen. Wenn man daran festhalten wollte, dass nur die Mitose die Regeneration einleitet, die direkte Kernteilung dagegen nur eine einfache Zellvermehrung bezw. eine Reizerscheinung ist, so läge die letztere Thatsache vor, denn die Mehrzahl der Beobachter, deren Befunden nur die Levenschen entgegenstehen, haben im Anfang eine direkte Kernteilung, erst später Mitosen festgestellt. Eine Gesetzmässigkeit liegt aber hier sicher nicht vor, da auch in späteren Stadien ge-

rade bei der Muskelknospung direkte Kernteilung beobachtet wurde (Volkmann).

Man hat die jungen wuchernden Muskelzellen Sarkoblasten genannt; von ihnen sind die sog. Sarkolyten, d. h. Bruchstücke quergestreifter Substanz, die oft in sehr grosser Zahl den Muskelschlauch anfüllen können, scharf zu trennen. Sie sind nur Folgen der Degeneration und wurden von Sigm. Mayer und Barfurth in ungeheurer Menge in den der Rückbildung unterworfenen Muskelfasern des Schwanzes metamorphosierender Batrachierlarven gefunden. Werden diese Bruchstücke von wuchernden Zellen aufgenommen, so ist die Entscheidung schwer, ob es sich um anhängende alte Kerne und Sarkoplasma handelt oder um neue junge Zellen mit Einschlüssen. Für die Wegschaffung der Zerfallstrümmer kommen auch hier, wie überall in erster Linie die Wanderzellen und die Abkömmlinge der fixen Zellen, die sich zu Riesenzellen umbilden können, in Betracht. Nach Volkmanns Untersuchungen müssen aber auch die eigentlichen Muskelkörperchen als Vertilger dieses toten Materials angesehen werden.

Dass die Regeneration unabhängig vom Nerveneinfluss verläuft, hat Kirby mit Durchschneidung des N. ischiadicus gezeigt. Die Wucherungen fanden in gleicher Weise statt wie am gesunden Bein.

An den neugebildeten Fasern tritt zuerst eine feine Längsstreifung, dann eine Querstreifung auf. An den grösseren Fasern zeigt sich auch die Bildung eines Sarkolemms, welches Nauwerck als ein Produkt der Muskelzellen ansieht.

Eine neuere Arheit von Galeotti und Levy kehrt zu der Auffassung zurück, dass nur ein Bildungsmodus, die Regeneration durch Sarkoblasten für minder hoch organisierte Tiere (Kröte und Salamander) in Betracht kommt.

Nicht unerwähnt darf eine unter Grawitz Einfluss niedergeschriebene Arbeit von Krösing bleiben. Er lässt die Muskelfasern durch Aneinanderlagerung spindelförmiger Zellen entstehen, deren Kerne einschlummern. Bei krankhaften Störungen erwachen die Kerne, die quergestreifte Substanz wird zur Protoplasmabildung verbraucht, es spalten sich spindelförmige Zellen (auch mit Leukocytenkernen) von den Muskelfasern ab, oder es sammeln sich junge erwachte Zellen innerhalb der Muskelfasern an. Ein Teil der neuen Zellen geht zu Grunde: „Wenn fertige Zellen entstanden sind, so können dieselben direkt in Bindegewebe, Fettgewebe, Knorpel, Knochen, Tuberkel, Eiter, Käse umgebildet werden.“ (!)

Ob eine physiologische Regeneration der Muskulatur beim Menschen vorkommt, ist eine noch unentschiedene Frage. Die Beantwortung derselben ist um so schwieriger, als wir über die normale Entwickelung der

Muskulatur noch nicht genügend unterrichtet sind. Zwar hat sich Kölliker auf Grund der Felixschen Untersuchungen für eine Vermehrung der einmal angelegten Muskulatur im späteren fötalen oder postfötalen Leben entschieden, doch lassen neuere Arbeiten Zweifel an der Richtigkeit der Deutung laut werden. Felix äussert sich folgendermassen: „Während der Anlage des Muskelsystems werden immer neue Fasern nach embryonalem Typus gebildet. Sobald alle angelegten Fasern ausgebildet sind, tritt ein Stillstand in der Vermehrung der Faserzahl ein, der zunächst zum Längen- und Dickenwachstum der einzelnen Fasern benutzt wird. Der Stillstand ist in den dritten Monat zu verlegen. Von einer bestimmten Grenze an, die zwischen der Mitte des dritten Monats und dem vierten Monat liegen muss, beginnt wieder eine Vermehrung der Faserzahl, dieses Mal nur durch Längsteilung der vorhandenen Fasern." (50, Schluss.)

Dieser Spaltung der Fasern geht eine Kernvermehrung und Anordnung der Kerne in mehreren Reihen in der Mitte des Faserverlaufes voraus, dann trennen sich die kernhaltigen Reihen durch schräge Längsspaltung und bilden so die neuen Fasern. Zugleich ist das anliegende Perimysium verdickt zu der sogenannten Muskelspindel (Köllikers Muskelknospe). Daneben erwähnt Felix noch eine starke Kernwucherung an den Sehnenenden der Muskelfasern, die zum Teil das Längenwachstum besorgen, zum Teil degenerative Prozesse darstellen sollen. Auch Schaffer will bei 10—16 Wochen alten Embryonen einen Zerfall des quergestreiften Muskelmantels und Entfernung desselben durch Leukocyten beobachtet haben, während der axiale Teil mit den Kernen bestehen blieb. An diesem axialen Strang kommt es durch Kernwucherung zur Sprossenbildung oder zur Loslösung einzelner Muskelzellen, welche die neuen Fasern liefern. Es sollen also im Embryo Degenerations- und Regenerationsvorgänge neben einander herlaufen.

Gegen eine spätere Vermehrung der einmal angelegten Muskelfasern wendet sich Halban. Im Embryo zeigen die Fasern der einzelnen Muskeln desselben Körpers keine oder nur sehr geringe Dickenunterschiede. Die Muskelfasern werden vom 4. Embryonalmonat an bis zur Geburt dicker und zwar wächst der Durchmesser in allen Muskeln ganz gleichmässig um das Doppelte. Von der Geburt an tritt aber ein sehr ungleichmässiges Dickenwachstum je nach der Funktionszunahme der einzelnen Muskeln ein. Mit der Dicke der Fasern wächst auch proportional der Gesamtmuskel. Für das Dickenwachstum der Muskeln im postembryonalen Leben reicht das Dickenwachstum der Fasern vollkommen aus.

Die Bedeutung der Köllikerschen Muskelknospen für das Wachstum des normalen Muskels ist keineswegs so sicher gestellt, wie Kölliker anzunehmen scheint. Eine Untersuchung von Laura Forster ergab den

auffälligen Befund, dass diese Gebilde bei einer hochgradigen Atrophie der Muskulatur infolge puerperaler Myelitis ganz unverändert bleiben. Verf. schliesst daraus, dass sie selbständige Gebilde sind und mit dem Wachstum oder der Regeneration des übrigen Muskels nichts zu thun haben. Auf die Litteratur der Muskelspindeln näher einzugehen, muss ich an dieser Stelle verzichten, zumal Volkmanns Untersuchungen ergeben, dass dieselben für die pathologische Regeneration gar nicht in Betracht kommen.

Über die Heilung von Herzwunden liegen nur spärliche Beobachtungen vor. Bonome kommt zu dem Resultat, dass wohl eine Kernvermehrung an der alten Muskelfaser eintritt, aber keine Zellteilung. Die Narbenbildung erfolgt vom Bindegewebe aus.

Die Dickenzunahme der Herzmuskelfasern bei dem physiologischen postfötalen Wachstum und bei der Herzvergrösserung, also die echte Hypertrophie der einzelnen Zellen, welche von Goldberger für den Menschen sichergestellt war, wurde von Tangl durch vergleichende und experimentelle Untersuchungen am Kaninchen bestätigt. Eine numerische Hyperplasie ist damit keineswegs ausgeschlossen.

Nervensystem.

Die Regenerationen am centralen und peripheren Nervensystem müssen insofern schon einen anderen Charakter tragen als die bisher besprochenen, als es sich nicht um Gewebe mit gleichmässig funktionierenden Elementen, wie die einfachen Drüsen, handelt, sondern um Komplexe sehr differenter Zellen. Und diese selbst sind wiederum ganz sonderbar gebaut, besitzen Ausläufer von solchen Dimensionen, wie wir sie an anderen Zellen auch nicht im entferntesten kennen. Für die höheren Säugetiere lässt sich schon jetzt die Behauptung aufstellen, dass eine Wiederherstellung untergegangener Ganglienzellen nicht stattfindet (v. Kahlden, Ströbe), wenn auch Zeichen lebhafterer Kernthätigkeit in Gestalt von Mitosen (Coen, Sanarelli, von Ströbe freilich nicht bestätigt) beobachtet werden konnten. Wird dagegen das Centrum der Zelle mit dem lebenswichtigen Kerne erhalten, so können sehr ausgedehnte Substanzverluste der Zellfortsätze, der centralen und peripheren Nervenfasern, durch Neubildung ausgeglichen werden. Es handelt sich dabei um die Ausbesserung einer einzelnen defekten Zelle, einem eigenartigen Vorgange, wie er sonst im Körper nicht beobachtet wird.

Zu dieser Anschauung führen wenigstens die neuen sorgfältigen Untersuchungen Ströbes, der mit einer eigenen Färbungsmethode die Frage der Regeneration peripherer Nerven und des Rückenmarks experimentell zu lösen versuchte. Ströbe war dazu durch eine Arbeit v. Büngners veranlasst worden, der in dem Hauptpunkte der Regenerationsfrage, woher

die neugebildeten Achsencylinder und Markscheiden stammen, zu dem Resultat gekommen war, dass sie diskontinuierlich entstehen und abschnittsweise von den Kernen und dem Protoplasma der erhalten gebliebenen Schwannschen Scheide gebildet werden. Diese Zellen, die also nicht, wie andere Forscher annehmen, bindegewebiger, sondern nervöser Natur sind, die sogenannten Neuroblasten wuchern stark, ihr Protoplasma verschmilzt und durch Umwandlung der centralen Partieen zu einer streifigen Masse entsteht der Achsencylinder, um den sekundär die Markscheide gebildet wird. Durch Verschmelzung der einzelnen neu gebildeten Nervenfaserabschnitte mit dem Nervenstumpfe erfolgt die endgültige Regeneration. Eine direkte Vereinigung der abgetrennten Nervenfasern mit dem Stumpf, eine Heilung per primam intentionem, wie man sie früher für möglich hielt, giebt es nicht. Die peripheren Nervenstücke gehen alle zu Grunde, nur die Schwannschen Scheiden bleiben bestehen.

In diesem letzten Punkte stimmt Ströbe mit ihm überein, schreibt aber den Zellen der Schwannschen Scheide nur eine bindegewebige Natur zu, die mit der Regeneration der Nervenfasern direkt nichts zu thun haben.

Die wuchernden Zellen der Schwannschen Scheide dienen nur zur Fortschaffung der Zerfallstrümmer der alten Fasern als Phagocyten, von denen ein grosser Teil in die Lymphgefässe überwandert und von dem Schauplatz der Thätigkeit verschwindet. andererseits zur Bildung neuer Schwannscher Scheiden. Die Achsencylinder selbst wachsen kontinuierlich aus den alten Nervenfasern aus, wie es Ströbe durch seine vorzügliche Färbungsmethode beweisen konnte und nehmen zugleich einen dünnen Mantel von Markscheide mit. Sie können einfach bleiben oder sich dichotomisch teilen. Ist das Granulationsgewebe der Wunde durchsetzt, so können sie jetzt in den alten noch offenen Schwannschen Scheiden weiter wachsen, oder sie suchen sich zwischen denselben neue Bahnen und erhalten vom Bindegewebe neue Scheiden.

Mit den Untersuchungen Ströbes stimmen die Ergebnisse der gleichzeitig erschienenen Arbeit v. Notthaffts in den Hauptpunkten überein.

Über die Heilung von Wunden am Centralnervensystem bestätigen Ströbes Untersuchungen die früheren Anschauungen (v. Kahlden, Keresztszeghy und Hanns), dass die Vernarbung durch nicht nervöse Elemente, Glia und Bindegewebe erfolgt. Das letztere hat aber, wie auch v. Kahlden betont, den Hauptanteil an der Wucherung.

Sehr interessant ist die Beobachtung Ströbes, dass von den durchschnittenen hinteren Wurzeln aus ein Hineinwachsen neuer Fasern in die Rückenmarkswunde statt hat. Ebenso kommt es auch an den Fasersystemen

der weissen Substanz zur Neubildung von Nervenfäserchen durch Aussprossung der altern Fasern. Dieselben teilen sich häufig. Ihre Wucherung ist eine begrenzte und ein wirklicher Ersatz der durchtrennten Nervenfasern durch die Narbe hindurch hat nicht statt. Die Regenerationsfähigkeit des centralen Nervenfasersystems ist also weit geringer als diejenige des peripheren.

Die völlige Unfähigkeit feinerer nervöser Elemente zur Regeneration ist für die Retina durch Tepljaschins Arbeiten von neuem bestätigt.

Transplantation.

Der Schluss der spezielleren Kapitel sei einer kurzen Erwähnung der neueren Arbeiten über Transplantation gewidmet. Für die früheren Anschauungen, welche ausführlich von v. Recklinghausen erörtert wurden, sind in dem letzten Jahrzehnt die histologischen Untersuchungen als Beweise in grösserem Umfange herangezogen worden.

Dabei hat sich manches als irrtümlich herausgestellt, manches ist endgültig bestätigt worden. Ich sehe hier von der Proliferationsfähigkeit der fötalen Gewebe ab. Den besten Beweis für die Lebensfähigkeit transplantierten Gewebes bildet noch immer die Haut. Die Untersuchungen von Garré, Karg, Jungengel, Goldmann u. a. haben gezeigt, dass zunächst eine Verklebung des transplantierten Stückes, Epidermis mit einem Teil des Papillarkörpers, mit dem Boden durch fibrinöse Exsudatmassen statthat. Die endgültige Verbindung erfolgt durch Einwuchern von Granulationsgewebe in das transplantierte Bindegewebe, an welchem von Djatschenko für die überpflanzte Schleimhaut des Mundes ebenfalls Wucherungen an den Endothelien der eigenen Gefässe beobachtet worden sind. Doch ist die Teilnahme des überpflanzten Bindegewebes sicher nur eine geringe. Die Mehrzahl der Gefässe verödet oder dient den jungen Gefässsprossen des Muttergewebes als Leitungsbahn. Um so lebhafter gestalten sich die Wucherungen im Epithel. Zwar gehen zunächst die obersten Schichten durch Abstossung, blasige Auftreibung zu Grunde, doch bildet das zurückgebliebene Epithel ein an Mitosen reiches Keimlager und an denjenigen Stellen, wo Haarbälge oder Drüsenausführungsgänge durchschnitten worden waren, kann es zu einer energischen Wucherung des Epithels in die Tiefe kommen.

Ist die Heilung vollendet, so fällt die Beweglichkeit der neuen Haut sehr in die Augen, und Goldmann glaubt, dass dieselbe neben dem Ausbleiben eines wirklichen Narbengewebes auf die Regeneration elastischer Faserbündel im transplantierten Stück zurückzuführen sei. Die elastischen Fasern bilden sich durch Sprossung aus den alten des Muttergewebes.

Goldmann macht ferner die Angabe, dass die Sensibilität am frühesten in den Randbezirken, aber auch inselförmig innerhalb des transplantierten Gewebes auftritt. Auf die älteren interessanten Beobachtungen Kargs über die Entfärbung der auf Europäer transplantierten Negerhaut und Färbung der weissen Haut beim Neger, die mit Pigmentverschleppung durch wandernde Zellen in Beziehung gesetzt wird, sei hier kurz hingewiesen.

Neben dieser Transplantation von menschlicher Haut (selbst von Leichen) hat man auch tierische für die Zwecke der Überhäutung verwandt. Die Litteratur findet sich in einer Abhandlung von Reverdin zusammengestellt, welcher die Anheilung von Froschhaut beobachtet haben will. Experimentelle Untersuchungen von Beresowsky, welcher Froschhaut auf Säugetiere, Hundehaut auf Meerschweinchen überpflanzte, führte zu völlig negativen Resultaten.

Gegen die Lebensfähigkeit transplantierter komplizierterer Gebilde sind ebenfalls Bedenken laut geworden. Barth behauptet, dass isolierter lebender Knochen bei der Implantation in anderen lebenden Knochen unfehlbar nekrotisch und erst allmählich durch neues Knochengewebe substituiert wird.

Volkmann spricht transplantierten Muskeln, Ströbe überpflanzten Nerven jede Wachstumsfähigkeit ab. Dem gegenüber hält Gluck für die Knochentransplantationen an der alten Anschauung fest, dass lebender losgelöster Knochen einheilen und direkt als lebendes Stück in den Organismus eingefügt werde. Neue experimentelle Beweise werden nicht beigebracht.

Über die Transplantation drüsiger Organe liegen überraschende Beobachtungen von v. Eiselsberg, Christiani u. a. m. vor. v. Eiselsberg konnte Schilddrüsenteile in die Bauchhöhle oder Bauchwand der Versuchstiere (Katzen) einbetten und erhielt völlige Einheilung. Exstirpierte er nach Wochen den Rest der Schilddrüse, so trat kein Tetanus ein, wohl aber, wenn nun die transplantierte Schilddrüse ebenfalls entfernt wurde. Die mikroskopische Untersuchung ergab das Resultat, dass die transplantierten Schilddrüsenstücke ihren normalen Bau wenigstens in grossem Umfange bewahrt hatten und durch Blutgefässe des neuen Mutterbodens ernährt worden waren.

Fasst man die bisher erörterten Einzeluntersuchungen über Regeneration zusammen, so ergiebt sich einmal die Bestätigung des Gesetzes omnis cellula e cellula, das andere Mal der Nachweis, dass die pathologische Regeneration im allgemeinen nach dem Typus des physiologischen Wachstums oder der physiologischen Regeneration verläuft. Sie kann in einer

Zellvermehrung (regeneratorische Hyperplasie) oder einer Zellvergrösserung (regeneratorische Hypertrophie) beruhen.

Welches sind nun die engeren Gesetze, von denen die Regenerationsvorgänge beherrscht werden?

Das Ziel des physiologischen Wachstums sieht Roux in einer Differenzierung der Funktion. Sind die Funktionen differenziert, so könnte das weitere Wachstum aufhören. Doch zeigt die physiologische Regeneration, dass noch eine weitere Zellvermehrung statthat, nachdem der Organismus die Grenze seiner Formausbildung erreicht hat. Hansemann fasst dieselbe bereits als einen pathologischen Vorgang auf, bedingt durch den Kampf des Organismus mit der Aussenwelt. Auf jeden Fall dient die physiologische Regeneration nicht zur weiteren Differenzierung, sondern zur Aufrechterhaltung der normalen Funktionen, die keinen Augenblick unterbrochen werden.

Wird die normale Funktion durch Defektbildung gestört, so tritt die pathologische Regeneration zur Wiederherstellung der Funktion entweder durch Vermehrung der Zellen oder Vergrösserung derselben ein.

Indem ich von dem Streit zwischen Hertwig und Roux, ob bei dem normalen Wachstum eine jede Zelle nur im Zusammenhang mit dem übrigen Organismus oder aus sich selbst heraus die gestaltenden Kräfte zur Entwickelung bringen kann, absehe, kann ich bezüglich der physiologischen und pathologischen Regeneration des erwachsenen Körpers die Übereinstimmung der Forscher dahin feststellen, dass hierbei, freilich noch unbekannte Korrelationen zwischen den verschiedenen Zellsystemen des Körpers angenommen werden müssen.

Roux drückt sich folgendermassen aus: „Die Auslösung der Regenerations- und Postgenerationsmechanismen geschieht wahrscheinlich nicht durch ein qualitativ unwesentliches Moment, wie es der blosse Wegfall des Seitendrucks an der Unterbrechungsfläche ist, sondern durch das wesentlichste des Vorganges, durch den Wegfall der spezifisch differenzierten Zellen und somit durch das Fehlen normaler, spezifischer Nachbarschaftswirkungen, oder mindestens durch Einwirkung abnormer Reize infolge der neuen Nachbarschaft."

Für die Auffassung der Regeneration ist diese Beziehung zwischen den verschiedenen Zellarten von grosser Bedeutung. Hansemann spricht nicht nur von spezifischen Nachbarschaftswirkungen, sondern behauptet, dass alle Zellen des Körpers, infolge der ungleichen Teilung des Keimplasmas, in engere Wechselbeziehungen gesetzt sind, die er in einem besonderen Kapitel, Altruismus, eingehender schildert (Schilddrüsenerkrankung und Kachexia strumipriva u. s. w.).

Geht ein Teil der Körperzellen verloren, so geschieht Einbusse an funktionsfähigem Material, es treten Störungen in den Wechselbeziehungen der Zellen ein.

In seinem Vortrage über die Anpassung des Organismus an pathologische Veränderungen (Herzhypertrophie bei Kreislaufstörungen, kompensatorische Nierenhypertrophie bei Defekt der anderen Niere, kompensatorische Leberhypertrophie bei Verlust an spezifischem Lebergewebe u. s. w.) äussert sich Nothnagel dahin: Bei dauernden Störungen entwickeln sich funktionell-morphologische Anpassungen und Ausgleichungen, die für das Wohlergehen des Individuums zweckmässig sind.

In welchen allgemeinen Ursachen muss der Anstoss für die Entstehung derselben gesucht werden? Darauf giebt er die Antwort: In der erhöhten Funktion des betroffenen Gewebes. Sie ist es, die bei dem Ausgleich einer Störung, im kausalen wie im zeitlichen Sinne, die primäre Stellung einnimmt. Die morphologische Anpassung folgt der erhöhten Funktion als ihre Konsequenz.

Eine erhöhte Funktion ist im Anfange, wenn die morphologische Anpassung noch fehlt, nur durch die Entfaltung von Reservekräften erklärlich.

Was aber veranlasst die funktionelle Mehrleistung des betroffenen Organs? Die Mehrfunktion eines Organs oder Organteiles kann nur durch die Steigerung eines solchen Reizes veranlasst werden, welcher seine spezifische Thätigkeit auslöst.

Übertragen wir diese Anschauungen Nothnagels auf die Regeneration der Gewebe, so müssen wir annehmen, dass bei Ausfall eines Gewebsteiles — soweit keine anderen Ursachen mitwirken — die Funktion für das restierende Gewebe vermehrt wird, und dass diese erhöhte Funktionsthätigkeit den formativen Reiz für die Zellvergrösserung oder Zellvermehrung bis zum Ausgleich der Funktionserhöhung durch Verteilung auf das neugeformte Zellmaterial bildet. Die Wiederherstellung der alten Form ist dabei unwesentlich, soweit sie nicht für die Funktion von Bedeutung ist.

In dieser Weise äussert sich auch Ponfick in seiner letzten Arbeit über Leberrekreation: „Die Bedeutung, welche ihnen (d. h. den Experimenten über Leberregeneration) für die Pathologie inne wohnt, liegt, meines Erachtens, hauptsächlich darin, dass sie uns ein klares und sicheres Beispiel liefern einer ebenso morphologisch riesigen, wie funktionell durchschlagenden, echten Hypertrophie: einer gleichartigen Neubildung, welche durch einen ungemischten funktionellen Reiz hervorgebracht ist, und welche demgemäss auch aufs Typischste ihren Abschluss findet, sobald nur dieser funktionelle Reiz befriedigt ist". (154, c. S. 104).

Und Ziegler schliesst sich den Nothnagelschen Ausführungen über die Hypertrophie der einen Niere nach Verlust der anderen an, indem er betont, dass die Steigerung der Funktion der Drüsenzellen die Ursache der Hypertrophie ist, und dass die Funktionssteigerung auf vermehrte Zufuhr von harnsauren Salzen beruht. „Ich bin danach der Meinung, dass hier ein Fall vorliegt, in welchem eine Cellulation direkt durch die Anwesenheit chemischer Substanzen, welche die Zellen zu erhöhter Thätigkeit anregen, bewirkt wird". (216, S. 58).

Ist die Erhöhung der funktionellen Leistung die einzige Ursache bei jeder Form von pathologischer Regeneration, oder können andere Ursachen neben ihr herlaufen oder sie ganz ersetzen?

Die Beantwortung dieser Frage ist nahe verknüpft mit derjenigen über die Ursachen der pathologischen Gewebsbildungen im allgemeinen: Bezüglich derselben hat sich Ziegler in der Virchowschen Festschrift geäussert. Ausgehend von dem Virchowschen Satze, die Ursache der Hypertrophie und Neoplasie ist für viele Formen noch unsicher, doch scheint es bis jetzt notwendig, überall auf einen Reiz zurückzugehen, bespricht er die Anschauungen der früheren Autoren, was unter diesem Reize zu verstehen sei (angeborene Anlage, Überernährung, Fortfall von Hemmungseinrichtungen, mechanische, thermische und elektrische Reize) und kommt auf Grund seiner eigenen Arbeiten und derer seiner Schüler zu dem Schluss, dass pathologische Gewebsneubildungen

1. auf innere, immanente Ursachen, die in der Organisation des Keimes gelegen sind, zurückgeführt werden können (im weiteren Sinne angeborene Neubildungen).
2. auf Steigerung der zur Proliferation drängenden Kräfte oder aber einer Abnahme der sich ihr entgegenstellenden Widerstände beruhen [1]) (erworbene Neubildungen).

Für die Regeneration eines Gewebes, welches in einen entstandenen Defekt einfach hineinwächst, würde also die Erklärung eine sehr einfache sein. Es ist die Verminderung der Wachstumswiderstände, welche das Nachbargewebe zu dieser Wucherung veranlasst.

Nur haben die genaueren Untersuchungen ergeben, dass in dem Epithel, wie im Bindegewebe, im Leberparenchym, am Peritonealendothel, an den glatten Muskelfasern, in weit von der Wunde entfernten Stellen Mitosen aufzufinden sind; d. h. es findet sich neben einer örtlichen regenerativen Wucherung noch eine kompensatorische Hypertrophie benachbarter Gebiete.

---

[1]) Anm. des Herausgebers. Fortfall der normalen Spannungswiderstände zwischen den einzelnen Zellen als Ursache der Regeneration ist bekanntlich zuerst von Weigert angegeben worden. Lubarsch.

Ziegler wirft die Frage auf: „Sind nun sowohl die regenerativen Wucherungen am Orte der Verletzung als auch die sie begleitenden kompensatorischen Hypertrophieen durch eine Abnahme der Wachstumswiderstände zu erklären?" (216, S. 35).

Für die Leber können wir wohl die Verminderung der Wachstumswiderstände ausschliessen, soweit es sich nicht um Schliessung der Wunde in der Glissonschen Kapsel handelt, da auch Ziegler die von Ponfick scharf betonte Hypothese teilt, dass hier eine funktionelle Hypertrophie des Leberzellengewebes vorliegt.

Noch klarer liegen die diesbezüglichen Verhältnisse bei der kompensatorischen Hypertrophie der Niere.

Wie verhält es sich dagegen mit der Regeneration der Hautwunde? Ziegler selbst kommt zu dem Schlusse, dass die Wegnahme der Wachstumshindernisse eine wichtige und häufig massgebende Veränderung für das Zustandekommen von Gewebsneubildungen ist, und dass sie auch für die Hautwunde zutrifft.

Sollen wir also annehmen, dass die Bedingungen und Ursachen für die Regeneration der drüsigen Organe und der Hautwunden verschieden sind, oder lässt sich eine gemeinsame Quelle für alle rein regenerativen Prozesse finden?

Diese Einigung ist sofort gegeben, wenn die Veränderung des Gewebsdruckes mit der spezifischen Funktion der Haut etwas zu thun hat. Und es ist wohl ausser Frage, dass die Gewebsspannung mit der Gerüstsubstanz des Bindegewebes eng verknüpft ist, und dass ebenso das Deckepithel mit dem Druck in Beziehung gesetzt werden darf. Zieglers Satz: „Für manche Fälle scheint aus den anatomischen Verhältnissen hervorzugehen, dass namentlich die Abnahme des Druckes, der auf den Zellen lastet, oder die Verminderung der Spannung, in welcher sich die betreffenden Gewebe befinden, eine Abnahme des Wachstumes herbei führt" (216, S. 43), darf als Unterstützung dafür angeführt werden. Damit soll nicht gesagt sein, dass die betreffenden Gewebe nur diese Funktion eines Stützapparates erfüllen, ebenso wenig wie die Leber nur Galle produziert. Neben anderen haben sie aber auch solche, mehr in die Augen springende Funktionen, und mit ihrer Hülfe können wir uns die von allen stark zerstörenden Mitteln unbeeinflusste Regeneration als eine Folge der durch den Ausfall vermehrten Funktionsleistung der übrigen Stütz- und Decksubstanz vorstellen.

Damit sind die Ursachen für die Regeneration aller Gewebe als die gleichen erkannt, nur mit dem Unterschiede, dass es sich beim Deckepithel und Bindegewebe um gleichzeitig physikalische Einrichtungen handelt, so dass die abnormen Spannungs- und Druckverhältnisse in der Um-

gebung des Defekts am stärksten zum Ausdruck kommen und die stärkste Wirkung ausüben.

Bei der Mehrzahl der regenerativen Vorgänge im Körper sind dieselben aber nicht reine, d. h. nur zur Wiederherstellung der Funktion bestimmte, sondern kompliziert durch die Einwirkung der den Gewebsverlust bedingenden Ursachen und durch die chemischen Umsetzungen des toten Gewebes selbst.

Eine fast reine Regeneration können wir nur an denjenigen Drüsen beobachten, welche doppelt vorhanden sind (z. B. den Nieren), eine Regeneration, die man gewöhnlich mit dem Namen der kompensatorischen Hypertrophie belegt. Die Reize, welche die Regeneration bewirken, sind nur verstärkte physiologische. Ihr Zweck ist der Versuch zur Wiederherstellung der Funktion.

Von der regenerativen Wucherung ist die entzündliche verschieden, da sie pathologische Reize als Ursachen und neben der Wiederherstellung der Funktion die Entfernung, Verarbeitung und Vernichtung der wirkenden Reize zum Ziele hat. Mit dem Aufhören des Reizes hört die entzündliche Wucherung auf, die regenerative allein geht weiter, wenn die Funktion noch nicht hergestellt und ihre Herstellung noch möglich ist.

In der Art, wie die meisten Defektbildungen zustande kommen, liegt es begründet, dass Regeneration und entzündliche Wucherung stets miteinander verknüpft sind.

Bizzozero hat durch seine Schüler Penzo und Morpurgo den Einfluss der Innervation und der Ernährung experimentell beim Kaninchen untersuchen lassen; sie kamen zu folgenden Resultaten:

1. Auch im Zustande höchster Inanition laufen die physiologischen Mitosen, wenn auch träger als normal, und ebenso die Regenerationsvorgänge ab.

2. Die gesteigerte Blutzufuhr bei einseitiger Sympathikuslähmung ergab bei gleich grosser Verletzung an beiden Ohren ein schnelleres Wachstum des blutüberfüllten.

3. Bei einseitiger Hyperämie der Ohren durch Erwärmung ohne Verletzung fand sich nur eine stärkere Vermehrung des Epithels, keine Mitosen im Knorpel- oder Bindegewebe.

4. Bei jungen wachsenden Tieren wuchs das erwärmte Ohr schneller als das kältere.

5. Bei Knochenbrüchen heilte der Knochen der erwärmten Seite schneller, als an der kälteren.

Also kann Hyperämie keine Wucherung oder Regeneration erregen, wohl aber wachsende und regenerierende Gewebe in ihrer Thätigkeit unterstützen. Damit stimmen auch die Versuche Durdufis überein, welcher bei Durchschneidung eines Halssympathikus beim erwachsenen Tiere keine

Vergrösserung des Ohres gegen das andere heobachten konnte, wohl aber bei jungen wachsenden Tieren.

Bizzozero leugnet die Existenz trophischer Nerven und schliesst mit den Worten: „Da, wie es unsere Experimente ergeben, nicht angeht, irgend eine Proliferation auf Einflüsse der Cirkulation oder Innervation zurückzuführen, so kann man auch die nach Reizung auftretende Proliferation nicht anders erklären, als mit der Lehre Virchows als Folge eines direkt auf die Gewebselemente ausgeübten Reizes.“ (28).

Von der Regeneration ist die wahre Hypertrophie, die Steigerung des Wachstumes der Körperteile über das normale Mass hinaus durch Anbildung einer qualitativ gleichen Substanz, überhaupt nicht scharf zu trennen. Auch sie beruht auf einer gesteigerten funktionellen Thätigkeit, verursacht durch Erhöhung des physiologischen Reizes. Sie trägt meist einen regenerativen oder kompensatorischen Charakter. Je grösser das Gewicht, welches der Muskel haben muss, je stärker der Widerstand, den die Herzpumpe oder die Muskelpresse des Darmes zu überwinden hat, je reichlicher die Massen, welche das Nierenfilter zu passieren haben, um so stärker die Hypertrophie der betreffenden Organe.

Der vermehrte physiologische Reiz kann schon in der Keimesanlage gegeben sein und sich bei der Differenzierung der Funktionen in einer angeborenen oder in der Wachstumsperiode auftretenden Hypertrophie einzelner Organe äussern (kongenitaler Riesenwuchs).

Der Nachweis der Mitosen liess eine weitere Frage zur Entscheidung kommen, die bei den einzelnen Geweben schon mehrfach berührt worden ist, ob nämlich bei der Regeneration von Geweben die regenerierenden Zellen nur von den restierenden gleichen Gewebselementen oder auch von anderem Gewebe, oder endlich von besonderen indifferenten sogen. Keimzellen gebildet wurden. Als letztere hatte man vor allem die v. Recklinghausenschen Wanderzellen angesehen.

Die Verhandlungen auf dem X. internationalen Kongress ergaben die Übereinstimmung der Meinungen darüber, dass eine Gewebsneubildung aus Leukocyten nicht positiv bewiesen werden könne, vielmehr unwahrscheinlich sei. Bezüglich der beiden anderen Punkte neigte die Mehrzahl zu der Auffassung, dass jedes neue Gewebe nur aus dem ihm gleichen alten Gewebe entstände. So kam man für den erwachsenen Menschen zu dem Schluss: omnis cellula e cellula ejusdem generis (Bard).

Für die Beurteilung der Frage, ob eine Gewebsart eine andere bilden könnte, ist es, wie Hansemann hervorhebt, von Wichtigkeit, zweierlei Dinge streng auseinanderzuhalten, die eigentliche Metaplasie und die histologische Accommodation (Virchow). Mit der Metaplasie ist eine wesentliche Veränderung der Funktionen der Zelle verbunden, mit der histo-

logischen Accommodation, der Metatypie v. Recklinghausens nicht. Ob eine Epithelzelle Horn produziert oder Schleim, oder ob sie flimmert, bleibt sich gleich, ihre Funktion dient stets zur Abwehr äusserer Schädlichkeiten. Anders aber, wenn sie Gerüstsubstanz, wie eine Bindegewebszelle, produziert.

„Da somit die äussere Zellform in der einzelnen Gewebsart sehr wechseln kann, führt Hansemann aus, so giebt sie uns keinen Anhalt für die Frage ihrer Zugehörigkeit, ebenso nicht die Beschaffenheit des Protoplasmas. Nur während der Teilung, wo alle funktionellen und nutritiven Thätigkeiten unterdrückt sind, darf man auf eine möglichst scharfe Ausprägung des Charakters schliessen, und man wird ihn am besten an der Form der Kernteilung erkennen können." Die Hansemannschen Untersuchungen führten, wie schon oben erwähnt, zu dem Ergebnisse, dass sich bei den einzelnen Gewebsarten individuelle Unterschiede der Karyokinese finden, die es bei genügender Übung gestatten, die einzelnen Gewebsarten an der Form ihrer Mitosen zu unterscheiden.

Da nun bei den pathologischen Regenerationen ähnliche Differenzen an den sonst ruhenden Abkömmlingen des Bindegewebes nachzuweisen waren, so sieht Hansemann darin eine weitere Verstärkung der Ansicht, dass alle Zellarten des menschlichen Körpers differenziert sind und niemals in einander übergehen.

„Die Existenz einer echten Metaplasie ist sehr unwahrscheinlich geworden, und man wird immer mehr zu der Ansicht gedrängt, dass nicht nur bei den Epithelien, von denen man schon früher eine solche Spezifizität mehr oder weniger annahm, dieselbe eine absolute ist, sondern dass auch bei den Bindesubstanzen die echte Metaplasie fehlt." (79, S. 36.) Wenn Hansemann aber fortfährt: „Ganz unannehmbar scheint mir die Ansicht v. Recklinghausens, dass in den Lungen und den Nieren aus den Epithelien der Alveolen oder der Bowmanschen Kapsel Bindegewebe entstehen könnte, oder dass, wie Baumgarten sagt, die Drüsen- und Epithelzellen sich an der Bildung der Tuberkelzellen beteiligen, oder, wie es Ribbert und Schmidt beschreiben, aus Endothelzellen Lymphkörperchen entstehen", so fragt es sich immer noch, ob nicht unter solchen pathologischen Verhältnissen neben den Übergängen zwischen den Zellformen, die als nicht charakteristisch von Hansemann verworfen werden, auch Übergänge zwischen den Mitosenformen vorkommen. Ein starkes Variiren derselben, selbst im normalen Gewebe, giebt Hansemann selbst zu, und mir dünkt es sehr glaublich, dass eine Endothelzelle in situ eine andere Mitose zeigt als unter den völlig veränderten physikalischen Verhältnissen, wenn sie als weisses Blutkörperchen frei im Strome schwimmt. Es werden daher die Untersuchungen M. B. Schmidts über die Blut-

bildung in den Leberkapillaren, die nach Hansemanns Theorie auch unmöglich wäre, keineswegs umgestossen).

Die Hansemannschen Bemerkungen zeigen, dass vereinzelte Forscher keine unbedingte Spezifizität der Gewebe annehmen, sondern auch echte Metaplasie zulassen. Auch Virchow hält noch an der Erzeugung von Bindegewebe aus Leukocyten im Thrombus fest, und Arnold schliesst seinen letzten diesbezüglichen Aufsatz mit den Worten:

Mit Rücksicht auf diese Erfahrungen wies ich auf die Möglichkeit hin, dass die „hämatogenen" Wanderzellen bei der Entwickelung des Granulationsgewebes eine bedeutungsvolle Rolle, wenn auch die eines provisorischen oder gar passageren Bestandteiles, spielen." — Es würde somit auch in dieser Hinsicht bezüglich der Befunde an den Plättchen und an den Fremdkörperembolis sowie bezüglich deren Deutung eine Übereinstimmung sich ergeben — immer unter der noch zu erweisenden Voraussetzung, dass in beiden Fällen eine Umwandlung von Leukocyten und „hämatogenen" Wanderzellen in Fibroblasten nicht vorkommt (2).

Dem gegenüber betont Bard eine ausgesprochene Spezifizität der Zellen, und die Anhänger der Rouxschen Lehre von der Selbstdifferenzierung der Gewebe halten gleichfalls einen Umschlag der Zellarten in einander im ausgebildeten Körper für unmöglich (Barfurth).

In den letzten Jahren ist nun eine alte Theorie von Grawitz neu aufgestellt worden, welche die Bildung der neuen Gewebszellen aus der Grundsubstanz hervorgehen lässt, die Theorie der Schlummerzellen. Wie wenig die thatsächlichen Verhältnisse einer derartigen Anschauung entsprechen, und wie alle bisherigen Nachuntersuchungen die Unhaltbarkeit derselben ergeben haben, wird bei den entzündlichen Wucherungen näher zu besprechen sein. Soweit die Arbeiten seiner Schüler die Regenerationsfrage spezieller berühren, sind sie in den betreffenden Abschnitten erwähnt worden.

2.

Entzündliche Neubildung.

Von

R. Paltauf, Wien.

Litteratur.

1. Ziegler, „Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung". Ref. am X. internat. Kongress zu Berlin. 1890.
2. — Über die Ursachen der pathologischen Gewebsneubildungen. Festschr. f. R. Virchow (internat. Beitr. II.) 1891.
3. — Historisches und Kritisches über die Lehre von der Entzündung. Zieglers Beiträge. Bd. 12.
4. Marchand, F., Referat am X. internat. Kongresse zu Berlin. 1890.
5. — Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beitr. Bd. IV.
6. Nikoforoff, Untersuchungen über den Bau und die Entwickelungsgeschichte des Granulationsgewebes. Zieglers Beiträge. Bd. VIII.
7. Metschnikoff, E., Vergleichende Pathologie der Entzündung. Festschrift für R. Virchow (internat. Beiträge II. 1) 1891.
8. Arnold, J, Altes und Neues über Wanderzellen, insbesondere deren Herkunft und Umwandlungen. Virch. Arch. Bd. 132. S. 502.
9. Zahn, Verhandlungen des X. internat. Kongresse zu Berlin. Bd. VI. S. 90.
10. Reinke, Fr., Über Proliferation und Weiterentwickelung der Leukocyten. Zieglers Beiträge. Bd. V. S. 439.
11. Eberth, Kern- und Zellteilung während der Entzündung und Regeneration. Festschr. f. R. Virchow (internat. Beiträge II) 1891.
12. — Schlummerzellen und Gewebsbildung. Fortschritte d. Medizin. 1892. Nr. 4.
13. Klemensiewicz, R., Über Entzündung und Eiterung. Festschr. f. Al. Rollett. 1893.
14. Scherrington, Ch. C. u. Ballance, Ch. A., Über die Entstehung des Narbengewebes, das Schicksal der Leukocyten und die Stelle der Bindegewebskörperchen. Ctbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. I. S. 697.
15. Ribbert, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Neubildung des Bindegewebes. Ctbl. f. allg. Path. und path Anat. Bd. I. S. 667.
16. Baumgarten, P., Die Herkunft der in den Entzündungsherden auftretenden Lymphkörperchen artigen Elemente (Lymphocyten). Ctbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. I, S. 764.

17. Borrisov, Über die chemotaktische Wirkung verschiedener Substanzen auf amöboide Zellen und ihren Einfluss auf die Zusammensetzung des entzündlichen Exudates. Zieglers Beitr. Bd. 16. 1894
18. Grawitz, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung. Ref. am X. internat. Kongresse z. Berlin 1890.
19. — Über die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. Virch. Arch. Bd. 127. S. 96; ferner über denselben Gegenstand:
19a. — Atlas der patholog. Gewebelehre. Berlin 1893.
19b. Viering, W., Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Sehnengewebes. Virch. Arch. Bd. 125.
19c. Schmidt, H., Schlummernde Zellen im normalen und pathologisch veränderten Fettgewebe. Virch. Arch. Bd. 128. S. 51.
19d. Schleiffarth, C., Über die Entzündung der serösen Organbedeckungen. Virch. Arch. Bd. 129.
20. Heidemann, L., Beitrag zur Histogenese der Hornhauttuberkel. Inaug.-Dissert. Greifswald 1894.
21. Heidemann, W., Über Entstehung und Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen. Virch. Arch. Bd. 126. S. 77.
22. Kruse, Alf., Über Entwickelung, Bau und pathologische Veränderungen der Hornhaut. Virch. Arch. Bd. 128. S. 251.
23. Weigert, Die vermeintlichen Schlummerzellen und ihre Beziehung zu den Eiterkörperchen. Deutsch. med. Wochenschr. 1892.
24. Marchand, F., Zur Kritik der Schlummerzellen-Lehre. Fortschr. d. Med. 1894. S. 291.
25. Unna, P. G., Über die Plasmazellen insbes. bei Lupus. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bd. XII. Nr. 7.
26. — Über die Bedeutung der Plasmazellen für die Genese der Geschwülste der Haut, der Granulome und anderer Hautkrankheiten. Berliner klin. Wochenschr. 1892. S. 1242.
26a. — Idem. Berliner klin. Wochenschr. 1893. S. 222.
27. — Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Ergänzungsband zu Orths Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie. 1894.
28. Jadassohn, Bemerkungen zu Unnas Arbeit über seine Plasmazellen. Berlin. klin. Wochenschr. 1893. S. 222.
29. Marschalko, Thomas v., Über die sogenannten Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündl. Infiltratzellen. Arch. f. Dermatologie. 1895.
30. Unna, P. G., Über Plasmazellen, Antikritisches und Methodologisches. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 20.
31. Paltauf, R., Über lymphatische Neubildungen der Haut. II. internat. Kongress f. Dermatologie u. Syphilis in Wien. 1892.
31a. Lubarsch, Über die exudativen Vorgänge bei der Bildung der infektiösen Granulationsgeschwülste. Korrespondenzbl. d. meklenburg. Ärztevereins. 1893.
32. Falk, O., Über die exudativen Vorgänge bei der Tuberkelbildung. Inaug.-Diss. d. Univ. Rostock 1895. Virch. Arch. Bd. 139.
33. Ortner, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien 1893.
34. Fränkel, A. u. Troje, G., Über die pneumonische Form der akuten Lungentuberkulose. Zeitsch. f. klin. Med. 1894.
35. Baumgarten, P., Über Tuberkel und Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 11. 1885.
36. Pawlowky, Sur l'histoire du developement et du mode de propagation de la tuberculose des articulations. Annales de l'institut Pasteur 1892.
37. Borrel, A., Tuberculose pulmonaire expérimentale. Ann. de l'institut Pasteur. 1893. S. 594.
38. — Tuberkulose expérimentale de rein. Ann. de l'institut Pasteur. 1894. p. 65.

39. Pawlowsky, A. u. Maksutoff, M., Sur la phagocytose dans l'actinomysose. Ann. d. l'institut Pasteur. 1893. p. 544.
40. Philippson, L., Die Histologie der akut entstehenden hyperämischen (erythematösen) Flecke der Lepra tuberosa. Virch. Arch. Bd. 132. S. 229.
41. Lie, Zur patholog. Anatomie der Lepra. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1894.
42. Juffinger, G., Das Sklerom d. Schleimhaut. Wien 1892.
43. Vincent, M., Étude sur le parasite du „pied de Madura". Ann. de l'institut Pasteur. 1894. Nr. 3.
44. Metschnikoff, E., Über die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virchows Arch. Bd. 113. S. 63.
45. Meyer, C., Über einen Fall von Fremdkörperperitonitis, mit Bildung riesenzellenhaltiger Knötchen durch Einkapselung von Cholestearintafeln, nebst Bemerkung über die verschiedenen Riesenzellarten. Inaug.-Diss. Jena 1893 und Zieglers Beiträge. Bd. 13.
46. Manasse, P., Über Granulationsgeschwülste mit Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. Bd. 136. S. 245.
47. Krückmann, E., Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. Bd. 138. Supplementheft. S. 118.
48. Hanau, Ein Fall von Ulcus ventriculi rot. mit geheilter lokalisierter Perforationsperitonitis. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 21. Jahrg.
49. Arnold, Über die Geschicke der Leukocyten in der Fremdkörperembolie. Virch. Arch. Bd. 133.
50. Goldmann, E., Eine ölhaltige Dermoidcyste mit Riesenzellen. Zieglers Beiträge. Bd. VII.

Der Fortschritt in der Erkenntnis der Verschiedenheit der farblosen Zellen des Blutes, von deren wesentlichen Bedeutung für die entzündlichen Prozesse, seien sie infektiöser oder chemisch-physikalisch-traumatischer Ursachen, Cohnheim uns überzeugt hatte, musste notwendig zu einer genaueren Kenntnis auch der die entzündlichen Zellinfiltrate und der die im Gefolge der Entzündung auftretenden Gewebsneubildungen zusammensetzenden Elemente führen; man erkannte auch hier, dass „Rundzellen" und „Rundzellen" durchaus nicht immer dieselben Gebilde sind. Diese Erkenntnis führte — um Unnas ganz treffende Worte zu citieren „zum Verschwinden eines Scheinbegriffes (Rundzelle — Rundzelleninfiltration), der viel Unheil angerichtet hat — zuerst Verlegenheitsausdruck, wurde er dann zum Deckmantel für viele klaffende Lücken unseres Wissens". Die „Rundzelle" war aber bereits verschwunden, jedenfalls hatte ihr Verschwinden bereits begonnen, bevor Unna seine „Plasma" Zellen kennen lehrte, zu deren Bedeutung er obige Worte in einem für die 63. deutsche Naturforscherversammlung in Nürnberg bestimmten Vortrage gesprochen hat; jetzt wäre allerdings die „Plasmazelle" bald geeignet das Erbe anzutreten. Dazu hat noch wesentlich beigetragen, dass im Laufe des letzten Dezenniums die Überzeugung von der Spezifität der Zellen und Gewebe zugenommen hat, dass man erkannte, dass die einmal embryonal differenzierten Zellen nimmer wieder in einen solchen Zustand zurückkehren, dass Bezeichnungen wie „embryonales Gewebe" für ein aus jungen, neugebildeten Zellen zusammengesetztes Gewebe, wie es namentlich in der französischen Histo-

logie gebräuchlich war (tissue embryonaire) unkorrekt und unstatthaft sei; aber vom X. internationalen med. Kongresse konnte Bard in einem Vortrage „la specifité cellulaire et les faits anatomopathologiques" noch, wenn auch bereits schon teilweise verspätet, sagen „les auteurs confondent les formes jeunes sous le nom banal de tissue embryonaire sans se donner la peine de rechercher et de décrire leurs differences". –

Auf demselben Kongresse haben auch hervorragende Pathologen in gegenseitiger Übereinstimmung gewisse Thatsachen in der Zusammensetzung des entzündlichen Neubildungsgewebes fixiert; so, dass die mehrkernigen Leukocyten, sowie die kleinen einkernigen Lymphocyten aus dem Blute ausgetretene Elemente sind, die sich an der Gewebsneubildung nicht beteiligen, nur „präparatorische" Arbeiten erfüllen, dass die jungen Gewebszellen („Bildungszellen") aber von den freien Gewebszellen und ihren Abkömmlingen ausgehen, wenn sie auch den anderen einkernigen Leukocytenformen ähnlich sehen, dass somit die Gewebsneubildungen bei den Entzündungsprozessen aus der Proliferation der Gewebszellen hervorgehen. Ziegler (1) und Marchand (4) erkannten bei aller Ähnlichkeit der Bildungszellen mit den grösseren einkernigen Leukocyten, dass dieselben sich zumeist durch die verschiedene Beschaffenheit des Kernes (hell, oval, bläschenförmig) häufig aber auch des Zellprotoplasmas unterscheiden lassen; sie sind auch amöboider Bewegung fähig, nehmen häufig kleine Fremdkörper, Leukocyten mit fragmentierten Kernen (Ziegler nach Untersuchungen Nikoforoffs (6) mit Biondis Farbengemisch) und assimilieren dieselben; sie haben also die Bedeutung von kontraktilen Wanderzellen, sind aber wesentlich von den emigrierten einkernigen Leukocyten verschieden und von letzteren sowie den mehrkernigen Leukocyten als „Exsudatzellen" zu trennen. Die Bildungszellen stammen von Bindegewebszellen, von den Endothelien der Gefässe oder der serösen Häute ab. Während Marchand sich ganz absolut dahin ausspricht, glaubte Ziegler die Möglichkeit, dass nicht auch (aus dem Blute ausgetretene) mononukleäre Zellen sich an der Narbenbildung beteiligen, nicht absolut ausschliessen zu können, wenn er auch betont, dass in dem Umstand, dass aus Wanderzellen neues Gewebe entsteht, noch nicht der Beweis geliefert ist, dass Leukocyten Gewebe bilden können (da die Leukocytennatur jener gewebsbildenden Wanderzellen eben nicht bewiesen ist).

Für die Umwandlung von Leukocyten in fixe Bindegewebszellen tritt aber Metschnikoff (7) und seine Schüler ein; auch Arnold (8) schliesst aus seinen Versuchen (Einbringung von Markplättchen und Binsenröhrchen in den Lymphsack des Frosches), dass zu einer Zeit, in welcher die Beteiligung fixer Zellen und histogener Wanderzellen ausgeschlossen ist, einkernige und mehrkernige Zellen sich finden, die nur hämatogener Abstam-

mung sein können, und sich in epitheloide, spindelförmige und verästigte Zellen, auch Riesenzellen umwandeln. Als auffällig ist hier zu bemerken, dass Metschnikoff sowohl als Arnold ihre Untersuchungen an Kaltblütern gemacht haben; es ist die Möglichkeit nicht abzuweisen (Arnold), dass zwischen Warm- und Kaltblütern eine verschiedene Widerstandsfähigkeit der Zellen besteht. Zahn (9) konnte im Gegensatz zu Arnold keine progressiven Veränderungen an den Leukocyten der Froschlymphe konstatieren, wohl aber regressive Metamorphosen, die erst nach 2 Monaten auftreten. Reinke (10), der die Plättchenversuche an Meerschweinchen anstellte und durch Umlagern der Plättchen nach 24 Stunden auf ein anderes Tier den Einfluss des Nachbargewebes eliminierte, dass die zunächst auftretenden Leukocyten entweder untergehen, oder in die Lymphgefässe zurückkehren, dass erst mit der Proliferation des Bindegewebes Wanderzellen auftreten, die grössere Lebensenergie zeigen und weiterer Entwickelung fähig sein dürften.

Eberth (11) bestätigte nach Untersuchungen an der Kornea „die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung lässt sich leicht ablehnen", ebenso fand Klemensiewicz (13), dass die Neubildung von den Hornhautkörperchen ausgehe; er fand zu einer gewissen Epoche zahlreiche Mitosen. Zu denselben Anschauungen über die ausschliesslich von den Abkömmlingen der fixen Gewebszellen ausgehende Gewebsneubildung kamen Charles S. Scherrington und Charl. A. Ballance (14) bei Wiederholung der Zieglerschen Glasplättchenversuche; sie nennen die jungen Gewebszellen „Plasmazellen". Ribbert (15) wollte mehr aus theoretischer Überlegung als auf Grund objektiver Thatsachen für die kleinen einkernigen Lymphocyten einen Ursprung aus den Bindegewebszellen annehmen, wogegen Baumgarten (16) auf seinen bei den Untersuchungen über die Pathogenese des Tuberkels gefundenen Thatsachen besteht, dass die lymphoiden Elemente bei Abnahme der Karyokinese an den aus den fixen Zellen hervorgegangenen Epitheloidzellen, in den Tuberkel aus den Gefässen einwandern; die lymphoiden Elemente, als einer weiteren Entwickelung auch nach Ribbert nicht fähig, haben mit dem Aufbaue des Granulationsgewebes nichts zu thun. Baumgarten vermutet in der verschiedenen Alteration der Gefässe eine Ursache, warum bei der akuten Entzündung vorwiegend mehrkernige, bei chronischen Entzündungen einkernige Leukocyten auswandern. Dass chemotaktische Qualitäten nicht imstande sind auf die eine oder die andere Zellart einen bestimmten stärkeren Reiz auszuüben, zeigten spätere Versuche Borrisows (17), die an dieser Stelle Erwähnung finden sollen. Er untersuchte die chemotaktische Wirkung verschiedener chemischer und bakterieller Substanzen, indem er den Zellinhalt der Röhrchen nach der Kategorie der

Zellen: 1. polynukleare, 2. mononukleare Leukocyten, 3. eosinophile Zellen, 4. Gewebszellen, 5. Übergangsformen mit Ehrlichs Farbengemisch untersuchte. Dass die von Grawitz (18) und seinen Schülern wiederholt vorgebrachte Annahme, dass auch jene Rundzellen (Leukocyten) mit gelapptem Kern aus den Bindegewebszellen und ihren Abkömmlingen hervorgingen, keinerlei Bestätigung[1]) findet, sei nur der Vollständigkeit wegen angeführt.

Über die Entwickelung des neugebildeten Gewebes aus den fixen Elementen hat man sich nicht nur bei der Abkapselung der Fremdkörper überzeugt; Marchand (5) und Ziegler (2) betonen, dass es derselbe Vorgang ist bei der Verwachsung seröser Membranen oder bei der Organisation des Thrombus, wo ebenfalls das das Exsudat oder die thrombotische Masse um- und durchwachsende Gewebe vom Endothel der Gefässwand und ihren Gefässen, respektive der serösen Membran abstammen. In diesem Sinne finden sich in den neuen Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie von Ziegler, Schmaus, Thoma nicht nur die erwähnten Vorgänge und der Aufbau der Wundgranulationen sondern auch jener spezifischen entzündlichen Gewebsneubildungen bei der Tuberkulose, Syphilis, Lepra, Aktinomykose dargestellt.

Die Theorie Grawitzs (19), die Zellen, welche in einem Entzündungsherd vorkommen, weder der proliferierenden Thätigkeit von fixen Gewebszellen noch der Emigration aus dem Blute zuzuschreiben, sondern von Gebilden, welche der, scheinbar zellfreien, Intercellularsubstanz angehören, abzuleiten, die aus diesem gewissermassen „schlummernden“ unthätigen Zustand erwachen, indem zunächst ein blasser Kern, der anfänglich ohne Chromatingehalt, dann erst ein Plasmasaum sichtbar wird — also aus unsichtbaren Keimen, ähnlich wie die Zellentwickelung aus dem einstigen Blastem, diese Theorie trug wohl von allem Anfange an als mit unseren Anschauungen über Zellbildung ganz unvereinbar und durch keine absolute objektive Thatsache gestützt, den Todeskeim in sich. Um ja alle Emigrationsvorgänge zu negieren, musste das fibrinöse Exsudat auf der Oberfläche seröser Häute (Pleuritis, Peritonitis) auf umgewandelte fibrilläre Intercellularsubstanz zurückgeführt werden (Schleiffurth) (20)[2]) oder die Entwickelung von Eiterzellen aus Epithelien acceptiert werden (Heidemann (21)). Diese Schlummerzellentheorie wurde allgemein, so von Weigert (23), Eberth (12), Marchand (24) zurückgewiesen. Klemensiewicz[3]) erhebt gegen Kruse (22) den ganz berechtigten Vorwurf, dass

---

1) Vergl. u. a. Marchand, zur Herkunft der Eiterkörperchen. Deutsch. med. Wochenschrift 1892.

2) Vergl. Atlas der path. Gewebehre. Taf. XXIX.

3) l. c. 12, 13.

er die Entwickelung der Zellen aus der Grundsubstanz nicht ebenso in der überlebenden Kornea verfolgt hat, wie man der Formveränderung und Lokomotion der Wanderzellen in derselben direkt folgen kann.

Ein neues Element unter den die chronisch entzündlichen Infiltrate zusammensetzenden Zellen, auch des Granulationsgewebes spezifischer Ätiologie führte Unna (25) in der „Plasma"-Zelle ein; ihre Differenzierung von den anderen Elementen beruht auf der Tinktion des Protoplasmas durch Methylenblau (Unnas Methode: polichromes Methylenblau, Glyzerinäthermischung, resp. neutrale Orceïnlösung), und zwar färbt sich das Granoplasma elektiv; Anhäufungen der Plasmazellen bilden Unnas „Plasmome"; diese geben nach Unna (26) die Basis der sogenannten Granulome, wie anderseits die an Spongioplasma reichen Zellen (Platten- und Spinnenzellen) die Elemente der Spindelzellsarkome, Fibrome, Keloide, Narben etc. liefern. In seiner ersten diesbezüglichen Arbeit bezeichnete er dieselben als einseitig hypertrophierte Bindegewebszellen, mit Abrundung der Form, die rundlich, oval, auch cubisch erscheint, mit centralem oder an einem Ende der Zelle gelagerten Kerne; sie theilen sich zunächst mit, später ohne Mitosenbildung, daher sind Mitosen an ihnen selten zu sehen und entspricht ihre Anzahl entfernt nicht der der Plasmatochterzellen. Sie stammen von Bindegewebszellen ab, vorzugsweise von den Perithelien der Gefässe und finden sich in grösster Ausbreitung und Entwickelung beim Lupus, namentlich besteht der diffuse Lupus seiner Hauptsache nach aus unverändertem tuberkulösem Plasmom; der cirkumskripte Lupus aus degenerierten Plasmomherden — unseren „Tuberkeln" oder besser Miliartuberkeln. Die gemeinhin als Epitheloidzellen bezeichneten Gebilde derselben sind nämlich durch „homogene Schwellung" veränderte Plasmazellen, wodurch sie einen breiteren Protoplasmasaum erhalten, ihre spezifische Körnung schwindet, und sie homogen erscheinen; homogenisierte Zellgruppen bilden die Riesenzellen durch Verschmelzung der Zellsubstanzen, wobei neben dem degenerierten Abschnitt (homogenisierte Zellgruppe) ein proliferierender Abschnitt — die ringförmige komprimierte Umgebung, das ist eine Gruppe gleichmässig partiell homogenisierter Zellen mit gut tingiblen Kernen entwickelt, quasi justaponiert ist. So ist das Lupusknötchen — Tuberkelknötchen — nach Unna ein degenerierter Plasmomherd, dessen peripheren (gemeinhin Rundzellen) wie centralen Elemente (gemeinhin Epitheloidzellen) einerlei Art, Plasmazellen, derselben Abstammung von Bindegewebszellen sind. Bekanntlich steht diese Auffassung der nach den Untersuchungen Baumgartens gangbarsten entgegen, nach welcher die Epitheloidzellen allein aus der Proliferation der fixen Gewebszellen hervorgegangen sind, während die peripheren Rundzellen hämatogenen Ursprungs sind, Unna hat seine zunächst am Lupus angestellten Beobachtungen ausführ-

lich beschrieben; in seiner Histopathologie der Hautkrankheiten (27) hat er die Rolle der Plasmazellen bei den verschiedenen, zur Geschwulstbildung neigenden Entzündungen der Haut, Neubildungen etc. eingehend festgestellt; wenn die Plasmazellen auch in der allgemeinen Histopathologie noch nicht näher studiert und verfolgt sind, so ist ein näheres Eingehen auf dieselben bei den verschiedenen Krankheiten der genannten Kategorie, die ja ebenso auch an den anderen Organen und nicht nur an der Haut sich abspielen, nöthig; ausserdem erfuhren Unnas Angaben Nachuntersuchungen, die zwar die tinktorielle Differenzierung gewisser Zellen nach Unna im entzündlichen Neubildungsgewebe bestätigen, bezüglich der Natur derselben aber zu wesentlich verschiedenen Resultaten geführt haben.

Folgen wir zunächst Unna in seinen Schilderungen über die Zusammensetzung und den Aufbau des entzündlichen Neubildungsgewebes, der Granulationen, ferner der spezifischen Granulationsgewebe bei der leprösen, syphilitischen, skleromatösen und aktinomykootischen Entzündung, wie er es in seiner Histopathologie der Haut darstellt.

Das Granulationsgewebe, welches den Ersatz bei Defekten und Kontinuitätstrennungen der Haut bildet, besteht der Hauptsache nach aus einer Anhäufung von Plasmazellen und hypertrophischen Spindelzellen, die durch eine durchsichtige, schwach fibrilläre Zwischensubstanz zusammengehalten werden und von senkrecht zur Oberfläche aufsteigenden Blutkapillaren durchsetzt werden. Die Plasmazellen liegen anfangs dicht beisammen, haben eine bedeutende Grösse, während die kleinen Formen mit feinem, stark tingiblem Protoplasmarande, wie sie namentlich reichlich im Lupus vorkommen, ganz fehlen. Die Plasmazellen liegen namentlich um die Gefässe, während zwischen den Gefässsträngen mehr die Spindelzellen hervortreten. Nach der Oberfläche zu gehen an den Plasmazellen Veränderungen vor: teilweise eine Art Abbröckelung, so dass sie unregelmässig ausgenagte Konturen zeigen; die Abbröckelung führt endlich zu nackten Kernen und durch Zerfall dieser zu Körnerhaufen; daneben geht auch eine Art Auswaschung des Protoplasmas einher, wodurch es seine körnige Beschaffenheit verliert und das leere Netz des Spongioplasmas erscheint. Anderseits entwickeln sie sich aber zu grossen zweikernigen Zellen, und zu kleinen Chorioplasmen mit 3 und 4 Kernen, wie Unna sagt, „wahrscheinlich“ auf mitotischem Wege; die sichere Entscheidung des Vorganges war ihm nicht möglich, da die vorhandenen Mitosen in Zellen liegen, die der rundlichen Form nach Plasmazellen sein könnten, nach dem aber grösstenteils das körnige Protoplasma fehlt, auch Spindelzellen sein könnten. Ausserdem fand sich eine grosse Anzahl von Übergangs-

formen von Spindelzellen zu Plasmazellen, die in grosser Mehrzahl durch diese Umwandlung und nicht durch Teilung der alten Plasmazellen entstehen.

Die Spindelzellen sind in jungen Granulationen spärlich, doch fehlen sie nie, sie liefern ja auch das Hauptmaterial zur Bildung neuer Plasmazellen; sie zeigen reichlich Mitosen und tragen somit sicher zur Vergrösserung der Granulationen bei.

Leukocyten finden sich spärlich und nur in den obersten Schichten in nennenswerter Anzahl; keinesfalls tragen sie zum Aufbaue der Granulationen bei, denn sie verhalten sich völlig inaktiv, zerfallen, soweit sie nicht zurückwandern. Mastzellen sind nur in auffallend geringer Anzahl vorhanden.

Für die Intercellularsubstanz findet Unna aus den Resten kollagener Substanz Anhaltspunkte, dass dieselbe in den jungen Granulationen zumeist durch Verflüssigung der alten, vieleicht auch Quellung durch das allgemeine Ödem entstünde, jedenfalls sind die Ansätze zur Bildung neuer Gerüstsubstanz noch schwach, finden sich am ehesten noch in der Umgebung der Blutgefässe. Unna hält daher die junge Granulationsschichte der Hauptsache nicht für neugebildetes, sondern für umgewandeltes Kutisgewebe; eine wirkliche Zellneubildung findet nur an den Gefässendothelien statt, in geringem Masse auch an den hypertrophischen Spindelzellen.

Diese Auffassung steht jedenfalls mit Unnas eigener Beschreibung in einem unlösbaren Widerspruch: denn die grosse Menge der Plasmazellen, die den grössten Teil des Zellreichtums ausmachen, da die Emigrationsvorgänge nur geringen Grades sind, kann unmöglich aus der Umwandlung der früher vorhandenen Spindelzellen entstanden sein, schon aus dem numerischen Missverhältnisse; bei den geringen Proliferationsvorgängen an letzteren können sie auch nicht alles Substrat zur Umwandlung in die vorhandenen zahlreichen Plasmazellen geliefert haben; diese müssen sich also vermehrt haben — ingendwoher muss der Zellreichtum stammen.

Verdichtung der kollagenen Platten, Verödung zahlreicher Gefässe durch Entarteriitis und Endophlebitis obliterans unter Schwund des Elastins, Reduktion des Protoplasmas der Spindel- und Plattenzellen leiten die Entwickelung der Narbe ein.

Es kann kein Zweifel sein, dass hier unter Plasmazellen auch die epitheloiden Zellen der Autoren, Jugendformen neugebildeter Bindegewebszellen (Fibroplasten) gemeint sind; daher die Übergangsformen von Spindelzellen zu Plasmazellen und wieder von Plasmazellen zu Spindelzellen, immerhin ist es aber auffallend, dass die Zellen eine so ausschliesslich perivaskuläre Lagerung haben.

Die älteren Granulationen sind ausgezeichnet durch die neugebildete kollagene Substanz, die in parallel zur Oberfläche gerichteten Lagen aufgeschichtet, Spindel- und Plattenzellen dazwischen enthält; über die Entwickelung des kollagenen Gewebes ist Unna auch zu keiner Entscheidung gekommen, doch vermutet er aus gewissen Lagerungsverhältnissen und der Andeutung feiner Lamellen in den im allgemeinen homogenen Platten mit spindelförmigem oder keilförmigem Querschnitt, dass die Plattenzellen direkt in eine lockere, jüngere, kollagene Substanz übergehen, die erst vielleicht das Material für die kollagenen Platten abgebe. Die senkrecht aufsteigenden Blutgefässe sind von einem Mantel von grossen Plasmazellen begleitet. Während auch er das teilweise Einlagern perivaskulärer Spindelzellen zwischen kollagene Platten beobachtet, wo solche an die Gefässe angrenzen, beobachtet er auch Übergänge der hier liegenden Spindelzellen zu den perivaskulären Plasmazellen und zwar solche, die für die Umwandlung der letzteren in Spindelzellen mit langen Ausläufern sprechen; dunklere Färbung unterscheidet sie von den anderen Spindelzellen. Die dichter werdenden Gefässwandungen zeigen feine elastische Fasern, die Leukocytenauswanderung ist noch spärlicher als im jungen Stadium, Mastzellen jedoch erscheinen reichlicher und vollkommener ausgebildet.

Wollen wir der Beteiligung der Plasmazellen bei den anderen „Granulations"geschwülsten folgen, nachdem wir das Wesentlichste über ihre Bedeutung und hervorragende Rolle beim Lupus, wo sie das ganze Granulationsgewebe bilden, alle seine verschiedenen Zellformen infolge verschiedener Degenerationen darstellen, bereits oben kurz angeführt haben, so wäre zunächst ihre Beteiligung bei den luetischen Gewebsproduktionen anzuführen. Hier konkurrieren auch die Spindelzellen, namentlich deren hypertrophische Formen die „Spinnenzellen" und das kollagene Gewebe bei der Neubildung, oder mit den Ausdrücken Unnas: das „Fibrom" und „Plasmom". Ansammlung von Protoplasmazellen innerhalb der Scheiden der Gefässe, Anschwellung der kollagenen Bündel an denselben, grosse Menge von zumeist in Reihen zwischen den Bindegewebsbalken gestellten, fast ausnahmslos kleinen kubischen Plasmazellen, durchzogen von einem Netz vergrösserter Spindelzellen mit zahlreichen Mitosen — im Gegensatz zu den Plasmazellen, deren Vermehrung auf amitotischem Wege erfolgen soll — ferner von Mastzellen in mässiger Wucherung bilden die Initialsklerose. Die Roseolen zeigen Anhäufung von Plasmazellen um die erweiterten Gefässe, namentlich der Knäueldrüsen, „ein strangförmig dem Gefässbaum folgendes Granulom", die Papel ein die Papillen auftreibendes und die Epithelleisten verstreichendes Plasmom mit Riesenzellen, aus Verschmelzung mehr und viel-

kerniger, teilweise homogenisierter Plasmazellen entstanden, daneben hypertrophische Spindelzellen und fibrilläres Gewebe um die offenen Lymphwege; nur bei der bullösen Papel der Neugeborenen fehlen die Plasmazellen; sie ist aber ausgezeichnet durch die massenhafte Leukocytose, die bei der anderen Form fehlt oder höchst unbedeutend ist. Das Gumma besteht central aus besonders kleinen Plasmazellen, die allmählich degenerieren, schliesslich zu weissgelben Herden eintrocknen, peripherisch von verdicktem kollagenen Gewebe eingeschlossen sind; bei den erweichenden Gummaten führt die fortwährende Erzeugung von Plasmazellen zum Schwunde des kollagenen Gewebes, zum Durchbruch des eiterähnlichen, „in flüssiger Intercellularsubstanz, im Gewebssaft suspendierten Zellbreies".

Beim Rhinosklerom bilden grosse schöne Plasmazellen geradezu die Grundlage der Geschwulst, wie Unna sagt, so dass das Rhinosklerom als Typus eines Plasmoms aufzustellen wäre, daneben wenig Spindelzellen, namentlich keine grossen angeschwollenen, keine Spinnenzellen, ausserdem Hypertrophie des kollagenen Gewebes, auf welcher die pathognomonische Härte des Rhinoskleroms beruhen soll. Auch bei der aktinomykotischen Geschwulst bilden Plasmazellen die Grundlage, doch bilden sie eine relative dünne Lage an der Peripherie, da sie nach innen bald degenerieren und zwar durch eine Art Kolliquation oder durch hyaline Umwandlung; central findet sich im Eiterherd, dessen Leukocyten ohne entzündliche Affektion der Gefässe infolge chemotaktischen Reizes von seiten des Pilzrestes sich ansammelten.

Nach Unna ist die hypertrophische Plasmazelle ferner die Grundlage der leprösen Neubildung; dieselben teilen sich amitotisch und bilden kleine Tochterzellen, oft nur von der Grösse der Leukocyten, oder sie erhalten durch Kernzerfall mehrere Kerne und können zu grossen vielkernigen Chorioplaxen heranwachsen, zumeist aber schwindet im Kontakt mit den nach Unna bekanntlich intercellular gelagerten Bacillenhaufen ihr Protoplasma, während die Kerne sich nur aufhellen, sonst aber erhalten bleiben; diese liegen innig der bacillenhaltigen Gloea an und werden so für die Kerne einer hydropisch degenerierten mit Bacillen erfüllten Zelle gehalten; die Wucherung betrifft namentlich das Saftkanalsystem der Haut, bleibt auf die bindegewebigen Teile beschränkt und erhält ihr weiteres Charakteristikum durch die mächtige Wucherung der Organismen speziell auch noch durch ihre Verschleimung.

Bei der Entwickelung des Rotzknotens sind Plamazellen nicht beteiligt.

Reichlich und „schön" ausgebildet findet sich das „Plasmom" aber beim Ulcus molle, weniger beim Ulcus serpiginosum.

Bei der Mycosis fungoides kommt die typische Form der Plasmazellen nirgends recht zur Ausbildung obwohl sie auch das Anfangstadium bildet; Unna findet darin das hauptsächlichste Kriterium der Mycosis fungoides gegenüber den echten Granulomen; an den zahlreichen vielgestaltigen, teils der Spindelform sich nähernden, teils aber kugeligen oder kubischen Zellen der Mycosis bestätigt Unna den Befund zahlreicher Mitosen, welcher im Kontrast zur relativen Seltenheit derselben in den zellreichsten Plasmomen steht; den Grund (!) hierfür findet Unna in der mangelnden Ausbildung echter Plasmazellen.

Es würde zu weit führen, auf das Vorkommen der Plasmazellen bei der Elephantiasis, Akne und Erythema, beim Carcinom etc. noch einzugehen, erwähnt sei noch, dass sie bei gewissen, namentlich proliferativen Neubildungen fehlen, so bei Fibromen, Keloiden, Spindelzellsarkomen; beim Rundzellensarkom soll auch die Plasmazelle ein vorübergehendes Anfangsstadium bilden.

Es ist schon oben angedeutet worden, dass die Plasmazellen in der allgemeinen Histopathologie noch nicht Eingang gefunden haben; auch Publikationen auf Unnas ureigenstem Gebiete, der Histopathologie der Haut, nehmen von denselben wenig Notiz. Man wird nicht fehlen, wenn man die Ursache für dieses ablehnende Verhalten der Autoren darin sucht, das Unnas Beschreibungen selbst schon Zweifel in seine Deutung aufkommen lassen, die bei der Betrachtung von Präparaten nur noch gesteigert werden. Es ist auffallend, dass die Plasmazellen sich so häufig finden, ihr reichliches Vorkommen sich konstant an die Gefässe hält, dass sie ferner als Abkömmlinge der Bindegewebszellen geschildert werden, wofür, nebenbei gesagt, keinerlei Beweis erbracht ist, auch nicht versucht wird; dass sie keine Mitosen zeigen und Unna entweder keine Vermehrung derselben oder eine solche auf amitotischem Wege annimmt, ohne übrigens auch diesbezüglich Anhaltspunkte vorzubringen; es ist ferner auffallend, dass in Unnas Auffassung und Schilderung die Emigrationsvorgänge so sehr in den Hintergrund treten.

In Granulationsgeweben — in den entzündlichen Gewebsneubildungen finden solche immer statt, allerdings in verschiedener In- und Extensität; Referent (31) hat seinerzeit bei der differenziellen Betrachtung des Gewebes der Tumoren bei der Mycosis fungoides sich zum Teil wesentlich von dem Abgang aller entzündlichen Emigrationserscheinungen bestimmen lassen, das mykoside Gewebe aus den „Granulationsgeschwülsten“ auszuscheiden. Ganz besonders sind wir aber bei den tuberkulösen Prozessen auch denen der Haut, beim Lupus und beim Skrophuloderma, wo aber fast alle Zellen „Plasmom“ sind, von entzündlichen Vorgängen überzeugt. Unna spricht auch hier denselben keine Bedeutung zu, nur bei der serofibrinösen Entzündung des Lupus infolge der Tuberkulininjektion oder

auch spontan infolge der von den Bacillen erzeugten Stoffwechselprodukte (ebenso beim Skrophuloderma) ist eine mässige Durchsetzung des Gewebes mit Wanderzellen zugegeben. Erscheint es nun auch ganz gerechtfertigt zwischen den produktiven und den exsudativen Vorgängen bei der Histologie der tuberkulösen Prozesse zu unterscheiden, so ist doch Baumgartens Anschauung von der Kombination produktiver und exsudativer Entzündungsprozesse im Tuberkel die im allgemeinen zutreffendste. Lubarsch (31a), der ebenfalls den tuberkulösen Prozessen eine morpholgische Multiplizität zuerkennt, liess in einer Inaugural-Dissertation dieses Verhältnis einer neuerlichen Untersuchung unterziehen. Die Trennung, Scheidung der tuberkulösen Prozesse in rein tuberkulöse (granuläre) und entzündliche ist eine im Laufe der Jahrzehnte wiederholte Erscheinung; so lange man den Tuberkelbacillus nicht kannte, war dies verhältnismässig leicht; jetzt seit durch seine Kenntnis die ätiologische Einheit erwiesen ist, wurde versucht die exsudativen tuberkulösen Prozesse als Mischinfektionen hinzustellen (Ortner (33), als ob wir nicht täglich ausgezeichnet exsudative und doch rein tuberkulöse Prozesse sähen (Menningit. basil. tbc. z. B.).

Falk (32) hat nun unter Lubarschs Anleitung verschiedene Tuberkel und tuberkulöse Erkrankungen auf das Vorhandensein von Fibrin untersucht, (nach der Weigertschen Methode). Er konstatiert solches in miliaren Tuberkeln, sowol interstitiellen, als in Gefässwand- und echten Alveolartuberkeln, ferner findet er fibrinöses Exsudat bei Menningitis tbc. fibrinöse Netzwerke in Tuberkeln des Kleinhirns, der Pleura, des Peritoneums, der Leber, der Haut, ferner bei tuberkulöser Gonitis, bei Tuben-, Ovarial-, Hoden- und Nebenhodentuberkulosen, fibrinöse Netzwerke, die völlig mit den in Blutgefässen, in Lungenalveolen beobachteten übereinstimmten. Er konstatierte ferner, dass diese fibrinösen Netzwerke wirklich nur der Thätigkeit der Tuberkelbacillen und nicht der anderer Mikroorganismen zuzuschreiben seien. In Übereinstimmung mit Fränkel und Troje (34) hat Falk ferner zur Evidenz erwiesen, dass die Ansicht Ortners, die exsudativen Prozesse in tuberkulösen Lungen seien auf Mischinfektionen (Diplococcus lanceol, Streptococcus etc.) zurückzuführen, unhaltbar sei. Falk hat aber auch in anderen, ja allen Organen Fibrin, also das Produkt eines entzündlichen Vorganges gefunden, ohne Mischinfektion.

Um wieder auf die Hauttuberkulose und die Plasmazellen zurückkommen, so sei aus jener Arbeit Falks noch angeführt, dass er in einem im Unterhautzellgewebe gelegenen grossen Tuberkel, und in mehreren kleinen der Umgebung dichtes Fibrinfaserwerk nachgewiesen hat; er fand ferner Tuberkel gleichen Fibringehalts in einer tuberkulösen Granulation und in einem Lupusknötchen, hier „besonders deutlich und schön, feinfädiges Fibrin“; dass auch in vorwiegend produktiven Tuberkeln sich

Fibrinnetze finden, darf nach den Untersuchungen Hausers[1]) nicht wundern, da Fibringerinnüngen(netze) um und an Zellen, die emigrierte oder Bindegewebszellen sein können, ohne besondere Zeichen des Zerfalles sich entwickeln, wohl auch die fibrinoplastische Substanz nebst der fibinogenen im entzündlichen Transsudate enthalten ist.

Wie bereits oben angeführt, ist man über die Rundzellen mit einem Kern ziemlich allgemein einig, dass sie gewanderte Elemente sind, die wohl zumeist auch aus dem Blute stammen; Baumgarten sowohl als auch die Gegner, Metschnikoff und seine Schüler, Borrel, Pawlowsky, Kostenitsch und Wolkow sind einig darüber, dass die Rundzellen an der Peripherie des Tuberkels eingewanderte Zellen, Lymphocyten sind, nur über die Abstammung der epitheloiden Zellen besteht die Divergenz, indem Borrel und Pawlowsky ihre Entwickelung aus den Lymphocyten für zweifellos halten, und nun sollten nach Unna diese beiden Zellarten gemeinsamer Abstammung aus dem Bindegewebe sein, wofür, wie erwähnt gar kein objektiver Beweis gebracht wird; es erscheint daher ziemlich natürlich, dass bei solchen Widersprüchen Unnas Lehre von den Plasmazellen wenig Anklang gefunden hat.

So fand denn auch Unna zunächst beim Lupus, an dessen Gewebe er seine „Plasmom"bildung zuerst darlegte, Widerspruch. Jadassohn (28) bestritt entschiedenst die Identität der Epitheloidzellen mit den „Plasmazellen"; sowohl die morphologischen als tinktoriellen Verhältnisse lassen beide Zellarten grundverschieden erscheinen und fehlen bei der entgegengesetzten Lagerung derselben um so bemerkenswerter jegliche Übergangsformen. Eingehend wurden nun Unnas Plasmazellen von Marschalko (20) studiert und zwar sowohl experimentell als bei verschiedenen Hauterkrankungen.

Marschalko bestätigt und das erscheint sehr wichtig für alle folgenden Angaben, dass es möglich ist, eine gewisse Zellgruppe, die die in Unnas erster Arbeit bezeichneten morphologischen und tinktoriellen Eigenschaften besitzt, von der grossen Reihe anderer zelliger Elemente im entzündlichen Gewebe abzusondern und als eigene Zellart mit einem besonderen Namen zu bezeichnen. Sie zeichnen sich tinktoriell dadurch aus, dass ihr Protoplasma starke Affinität zum Methylenblau besitzt; zur Darstellung derselben genügt in Übereinstimmung mit Jadassohn[2]) die Entfärbung der nach Alkoholhärtung mit oder ohne vorausgegangener Fixierung im Sublimat gewonnenen, mit alkalischem Methylenblau oder Thionin überfärbten Schnitte in angesäuertem Wasser, Entwässerung in absolutem Alkohol etc. Zumeist ein-

---

[1]) Pathologische Fibringerinnung. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 50. 1892.
[2]) l. c.

kernig besitzen dieselben runde oder ovale Form, nehmen aber, wo sie in grossen Haufen liegen, eine mehr kubische, polygonale oder längliche Form an. Ein besonders wichtiges Merkmal der Plasmazellen ist aber die häufig excentrische Lage des Kernes und die eigentümliche Verteilung des Protoplasmas, indem dasselbe, wie an den Rand der Zelle gezogen, die Peripherie stets am stärksten gefärbt erscheinen lässt, während in der Mitte des Zellleibes ein heller Hof entsteht; das Zellprotoplasma erscheint ferner häufig wie zusammengeballt und zerfetzt.

Man muss Marschalko nur Recht geben, wenn er an diesen charakteristischen Eigenschaften, die wirklich eine Differenzierung einer bestimmten Zellart gestatten, festhält und Unna nicht auf die Annahmen verschiedenster Modifikationen derselben folgt, wodurch ihre Charakteristik verwischt und wieder verschiedene Zellen zusammengefasst werden. Hält man sich an die genannten Eigentümlichkeiten, so lässt sich in Übereinstimmung mit Jadassohn unschwer feststellen, dass die „Plasmazelle" Unnas nicht identisch ist mit der von Waldeyer so bezeichneten Zellform, die ja besonders ausgezeichnet ist, durch die „grobkörnige" Beschaffenheit des Protoplasmas (Granulation im Sinne Ehrlichs), welche den Zellen Unnas fehlt.

Marschalko schlägt daher einen andern Namen für diese Zellform vor und würde mit Bezug auf die eigenartige Struktur des Protoplasmas die Bezeichnung „Krümmelzellen" geeignet finden.

Dass diese Plasmazellen mit den Waldeyerschen definitiv nichts Gemeinsames haben, geht endlich aus ihrer Natur und Abstammung hervor, über welche Marschalko eingehende Untersuchungen geführt hat. Dieselben führten zu dem Resultate, dass die Plasmazellen Unnas Lymphocyten oder Abkömmlinge von Lymphocyten sind. Die Untersuchungen wurden an künstlich erzeugten Entzündungsherden der Leber bei Kaninchen (Injektion von 1—2 Tropfen Karbolsäure) und des Unterhautgewebes (Einbringen kleiner Stückchen von Drainrohren) bei Hunden angestellt. Bei der Leberätzung treten, bevor noch eine Proliferation der fixen Bindegewebszellen statt hat, oder gewiss zur Masse der zelligen Elemente nicht in Betracht kommt, im Ätzherde und in seiner Umgebung, insbesondere um die grösseren Gefässe Infiltrate von Zellen auf, die zumeist aus polynukleären, dann aber auch mononukleären Leukocyten bestehn, die nach allen ihren Eigenschaften nur Lymphocyten sein können; unter ihnen treten bereits nach 24 Stunden die „Plasmazellen" in solcher Menge auf, dass sie unmöglich aus den fixen Bindegewebszellen, wenigstens auf mitotischem Wege hervorgegangen sein können. Man findet auch später keinerlei Übergänge von Bindegewebszellen zu Plasmazellen, wohl aber vom ersten Beginne an einen solchen von Lymphocyten zu Plasmazellen; die Lympho-

cyten finden sich in den Gefässen und zunächst um dieselben, etwas peripher treten die Plasmazellen und die Zwischenformen auf, welche Unna als „Tochterplasmazellen" beschreibt. Auch die Biondische Färbung spricht für die Leukocytennatur der Plasmazellen. Die Masse der polynukleären Zellen nimmt bereits vom 2. Tage an rasch ab, während die Menge der mononukleären Leukocyten, hauptsächlich der Lymphocyten und der Plasmazellen zunimmt, so dass vom 4. Tage nach der Ätzung das entzündliche Infiltrat um die Gefässe hauptsächlich aus den „Krümel-" oder „Plasmazellen" besteht.

Die vom 2. Tag an bemerkbare Proliferation der Bindegewebszellen nimmt zu und das junge fibrilläre Bindegewebe um die Gefässe mit zahlreichen jungen Spindelzellen hat am 7. Tage an Ausdehnung beträchtlich zugenommen, während das entzündliche Infiltrat abgenommen hat; die Plasmazellen werden spärlich, zeigen eine veränderte Form und Tinktion Übergangsformen zu Bindegewebszellen, von welchen Marschalko es unentschieden lässt, ob sie durch den Druck der fortschreitenden Bindegewebsneubildung hervorgerufene Degenerationsformen oder wirkliche Übergangsformen sind, wofür allerdings das Auftreten von Plasmazellen mit 2 und 3 Kernen sprechen würde. Anderseits ist zu bemerken, dass bei diesen Ätzversuchen noch nach 24 Tagen zwischen den jungen Bindegewebsbündeln um die Gefässe herum teils allein, teils mit Lymphocyten untermengt, wohlerhaltene „Plasmazellen" in nicht geringer Zahl sich finden, während bei der anderen Versuchsreihe aseptische Einheilung von Drainrohrstückchen im Unterhautzellgewebe des Hundes neben lebhafter Bindegewebswucherung fast gar keine Leukocyten vorkommen und „Plasmazellen" vollkommen fehlen, selbst bei den erst untersuchten Präparaten, nach 5 Tagen entnommen. Anderseits fanden dieselben sich wieder bei einem Versuche, wo die aseptische Einheilung nicht gelang, sondern eine eitrige Entzündung eingetreten war, in den Granulationen nach 24 und 48 Stunden zunächst spärlich, die Übergangsformen aus Lymphocyten aber reichlich, um in den folgenden Tagen in umgekehrten Mengenverhältnissen vorzukommen. Wichtig zu bemerken wäre auch hier, dass in den Präparaten nach 48 Stunden trotz spärlicher Plasmazellen eine ziemlich lebhafte Bindegewebswucherung sich eingestellt hatte.

Zur völligen Evidenz gelangt aber die Abstammung der „Plasmazellen" aus Lymphocyten bei der Untersuchung der Milz und der Lymphdrüsen vom Menschen und von Tieren. Beim Menschen und beim Kaninchen „finden sich in sehr grosser Anzahl solche Zellen, die sich von den „Plasmazellen" morphologisch gar nicht, tinktoriell aber nur insofern unterscheiden, dass sich ihr Protoplasma mit Methylenblau um einen Gedanken blässer färbt, als man das bei den letzteren gewöhnlich sieht; in der ganz nor-

malen Milz sowohl der weissen Mäuse, wie auch der weissen Ratten existieren ganz massenhaft solche Zellen, die von den Plasmazellen sich weder morphologisch noch tinktoriell unterscheiden lassen".

Bei künstlicher Leukocytose (durch Tuberkulininjektion) finden sich überall in der Milzpulpa beim Kaninchen schön gefärbte Plasmazellen, sie finden sich aber reichlich auch in den hyperämischen Blutgefässen, eine Thatsache die für die leukocytäre Natur der Gebilde an sich, für ihre Abstammung aus ausgewanderten Lymphocyten bei den entzündlichen Prozessen sehr bemerkenswert, ja beweisend ist.

Mit der leukocytären Natur der „Plasmazellen" wird auch Unnas „Plasmom" hinfällig. Marschalkos Untersuchungen bestätigen unsere bisherigen Auffassungen über die Histogenese der infektiösen Granulationsgeschwülste.

In Übereinstimmung mit Jadassohn sind die als „epitheloid" bezeichnete Zellen, entgegen der Behauptung Unnas von den „Plasmazellen" grundverschieden. Wohl aber ist das gesamte entzündliche Infiltrat, welches die eigentliche tuberkulöse, aus epitheloiden und Riesenzellen bestehende Neubildung umschliesst, in Übereinstimmung mit Baumgarten, Kostenitsch und Wolkow, ebenso Borrel fast ausschliesslich aus Lymphocyten und „Plasmazellen" zusammengesetzt.

In der syphilitischen Initialsklerose begegnen sich die Untersuchungen Marschalkos und Unnas, indem Marschalko auch entsprechend einer älteren Beobachtung Neissers die Hypertrophie der Bindegewebszellen betont, überhaupt in der Sklerose das beste Beispiel für die allen infektiösen Granulationsgeschwülsten gemeinsame Eigentümlichkeit, ein Mischprodukt von Bindegewebszellen und Lymphocyten resp. die Abkömmlinge und Modifikationen derselben zu sein, findet. Auch bei der Lepra, dem Rhinosceerom begegnen sich die objektiven Befunde Beider, nur ist die Deutung verschieden, indem Marschalko die Plasmazellen allenthalben mit Lymphocyten, als ihren Mutterzellen nachweist.

Somit ist es Unnas Verdienst in der „Rundzellinfiltration" auf eine besondere Art von Zellen aufmerksam gemacht zu haben, die in allen entzündlichen Neubildungen wenigstens der Haut wiederkehrt, wenn er ihr auch eine allem Anscheine nach unrichtige Rolle zugesprochen hat.

---

[1]) Unna (30) hat allerdings in einer Entgegnung versucht, Marschalkos Resultate als teils bei einer anderen Methode gewonnen, daher inkorrekt, teils von Beobachtungen beim Tiere stammend und daher nicht für die Verhältnisse beim Menschen beweisend hinzustellen. Die Untersuchungen Marschalkos förderten die Kenntnis derselben wesentlich, indem sie diese Zellart nicht nur bestätigten, sondern auch in Einklang bringen mit den bisherigen Untersuchungen über die Zusammensetzung der entzündlichen Gewebsneubildung im Sinne Baumgartens.

Über die Histogenese einzelner Granulationsgeschwülste sowie über charakteristische Veränderungen (Degeneration) in denselben, seien noch einige Arbeiten angeführt.

Eine, allerdings indirekte, Bestätigung Baumgartens lieferte Heydemann; auch er konstatiert bei der Entwicklung der Hornhauttuberkel, die Umbildung der Hornhautzellen zu epitheloiden Zellen; doch hat er Mitosen fast gänzlich vermisst, wenn er central in die Hornhaut Bacillen impfte, entgegen der Beobachtung Baumgartens bei peripherischer Impfung tuberkulösen Gewebes; nach Eröffnung der vorderen Augenkammer hier wirke der Reiz des toten Gewebsstückes, vielleicht auch eingeführter Entzündungserreger, so dass eine reichere Vermehrung durch mitotische Teilung angeregt werde. Heydemann fand keine Leukocyteneinwanderung, und erklärt die Vermehrung der Hornhautkörperchen im Sinne der Theorie Grawitzs.

Bekanntlich wird die Histogenese des Tuberkels nach Baumgarten von Metschnikoff und seinen Schülern bestritten, welche den Leukocyten und zwar den Lymphocyten die Fähigkeit zuschreiben, progressive Veränderungen einzugehen, und sich zu jenen sogenannten epitheloiden Zellen umzuwandeln. Pawlowsky (36) kam bei der Untersuchung der experimentellen Gelenkstuberkulose zur Überzeugung, dass ausser den fixen Gewebszellen auch Leukocyten Epitheloidzellen bilden. Borrel (37) findet überhaupt in den Lymphocyten die einzigen Elemente, welche die tuberkulösen Prozesse bilden, nicht nur die epitheloiden Zellen der Lymphgefäss-Tuberkel und der perivaskulären Tuberkel, sondern auch die die Alveolen erfüllenden Elemente, welche sonst allgemein als epithelialer Herkunft (Alveolar-Epithel) gelten, so dass er zum Schlusse kommt „la cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique“. Eine Bestätigung findet er in der Verfolgung der Frage ausser an der experimentellen Lungentuberkulose aush bei der Nierentuberkulose (38).

Pawlowsky und Maksutoff (39) finden diese Anschauungen auch bei der Aktinomykose bestätigt; nach ihnen stammen die epitheloiden Zellen des aktinomykotischen Granulationsgewebes von den mononukleären Leukocyten (Macrophagen), die sich zur Abwehr gegen die im Kampfe mit den Zellen frei gewordenen Pilze entwickeln; erst wenn diese Epitheloid-Zellen degenerieren (fettig), stellt sich Eiterung ein.

Anderseits hat für die Entwickelung des leprösen Gewebes Philippson (40) den Nachweis geliefert, dass Neubildung von Endothelien und Bindegewebszellen als die primäre Wirkung der im Lumen der papillaren und subpapillaren Kapillaren embolisierten Bacillen auf das Gewebe aufzufassen sind, während die Leukocyten auffällig wenig im histologischen Bilde her-

vortreten. An die Vermehrung der Elemente schliesst sich Hyperplasie der Bindegewebszellen; während aber die bacillenhaltige Endothelzelle sich anscheinend nicht verändert, verfällt das Protoplasma der Bindegewebszelle der fettigen Degeneration, die um die Bacillenhäufchen im Protoplasma zunächst auftritt; die zweite Veränderung ist eine kugelige Lückenbildung des Protoplasmas um die Bacillen, wahrscheinlich eine Verflüssigung des Protoplasmas.

Auch Lie (40) bestätigt, dass die Gewebsneubildungen in dem leprösen Prozesse, sowie in den tuberkulösen, sowohl durch Wucherung der fixen Gewebszellen als durch Auswanderung der farblosen Blutkörperchen entstehen; die Reaktion des Gewebes kontrastiert zum Bacillenreichtum; erst wenn mehrere Zellen invadiert sind, gelang es Kernteilungsfiguren zu finden und spärliche ausgewanderte Leukocyten zu beobachten; auch Lie konstatiert die Vergrösserung der bacillenhaltigen Zellen; als charakteristisch bezeichnet er die Vakuolenbildung.

An jungen skleromatösen Schleimhautinfiltraten fand ferner Juffinger (42) die Sklerombacillen in den Granulationszellen und bei ganz jungen Stadien glaubt er bei der geringen Zellvermehrung die vorhandenen Mikuliczschen Zellen auf durch die Bacilleninvasion veränderte Bindegewebszellen beziehen zu können. Mitosen fanden sich an Gefässwandzellen ihrer nächsten Umgebung, in kleineren Granulationszellen. Aus diesen entwickeln sich mit der Zunahme der Bacillen jene grossen charakteristischen blasigen Zellen Mikulicz[1]); wenn einzelne Bacillen nur in einer Zelle sind, so bemerkt man bereits einen hellen Hof, diese vergrössern sich mit der Zunahme der Bacillen zu immer grösseren Bläschen. Wie aus früheren Arbeiten bekannt und Referent aus eigenen Untersuchungen ebenfalls vermutet, gehen die für das Skleromgewebe in zweiter Linie charakteristischen hyalinen Kugelbildungen in den Zellen aus abgestorbenen Bacillen und solchen Bläschenbildungen hervor.

Pawlowsky, der dies seiner Zeit konstatierte, hält auch die Hyalinkugeln, die sich im aktinomykotischen Gewebe finden, bald grössere und wenige, bald kleinere und zahlreichere, für Degenerationsprodukte aufgenommener und eingeschlossener Pilzfäden.

Um nicht den übersichtlichen Zusammenhang in der Darstellung Unnas Histologie der Granulationsgeschwülste zu verlieren, wurde es unter-

---

[1]) Marschalko hält diese Zellen „für nichts anderes als gut entwickelte — man könnte sagen, hypertrophische — „Plasmazellen“ mit sehr oft 2, auch 3 Kernen.“ Das wären also Lymphocyten im Sinne Marschalkos; ich kann dem nicht beipflichten; gelegentliche neuerliche Untersuchungen müssen die Aufklärung bringen; ich habe auch nie Mikuliczsche Zellen mit zwei und drei Kernen beobachtet. D. Ref.

lassen auf die spezifischen Eigentümlichkeiten jedes derselben, so weit sie eine geänderte Auffassung erfahren haben, einzugehen; bei der Anführung der spezifisch-eigentümlichen Degeneration kommen wir auf dieses Gebiet und so sei noch auf einige Angaben Unnas eingegangen.

Dass der von O. Jsrael in seinem Praktikum der pathologischen Histologie S. 152 ausgesprochene Satz „Keiner der genannten Prozesse (Lepra, Rotz, Typhus, Aktinomykose) ist mikroskopisch anderweitig zu differenzieren als durch die dabei aufgefundenen Mikroorganismen" in der Form nicht richtig ist, fühlte wohl auch Unna und bemerkt nun für die einzelnen Granulationsgeschwülste charakteristische Vorgänge; es ist ja auch eine unbestrittene Thatsache, dass einmal der Aufbau des Granulationsgewebes, das andere Mal die Beteiligung der Emigrations-Vorgänge, ferner namentlich auch die an den Granulationszellen — Epitheloidzellen sich abspielenden Veränderungen, häufig degenerativer Natur, Anhaltspunkte geben, um auch histiologisch den betreffenden Prozess zu erkennen.

So ist das Gewebe der Rotzknoten durch die hochgradige Kerndegeneration, welche die Zellen sehr bald befällt, geradezu charakterisiert; Unna[1]) nennt den Vorgang „Chromatotexis" Kernschmelze; das Hervorheben dieses nekrotischen Vorganges beim Rotze von seiten Unnas ist ganz richtig; Unna leugnet aber die Leukocytose, und die ist bei den Rotzknoten eminent ausgesprochen, ja die Leukocyteneinwanderung verdeckt fast das übrige Gewebe, was noch durch jenen Kernzerfall gesteigert wird, der auch die Leukocyten und zwar sehr bald ergreift. —

Bei der Aktinomykose findet Unna als Degenerationen „Kolliquation" und „hyaline Entartung"; von der Bildung der Hyalinkugeln war oben bereits die Rede und stimmt Unnas Beobachtung mit der Anderer überein, wenn er auch nicht jene Erklärung Pawlowskys im Vergleiche mit dem Sklerom heranzieht; anders ist es mit der „Kolliquation", da Unna mit keinem Worte die Verfettung der epitheloiden Zellen erwähnt, die sehr bedeutend ist und von welchem Vorgange wohl die gelbe Farbe, welche das weiche aktinomykotische Granulationsgewebe zeigt, herrühren dürfte, so liegt es nahe zu vermuten, dass ein Teil des Vorganges der Kolliquation die er „als Auftreten heller, nicht tingibler Vakuolen in den Plasmazellen, die sich rasch vermehren, vergrössern und konfluieren" beschreibt, jene Fettdegeneration ist, die auch Pawlowsky beschreibt. Auch kommen Blutungen und Ablagerung von Blutpigment, wie es Unna beschreibt, dem aktinomykotischen Gewebe nicht zu. In Übereinstimmung befindet sich der Referent mit der Ablehnung einer Mischinfektion,

1) Histopathologie.

welche die Eiterung bei der Aktinomykose hervorrufe; die Eiterbildung und Ansammlung der Eiterzellen zunächst nur um die Pilzdruse, ferner die Entwickelung grösserer Abscesse durch Zerfall des Granulationsgewebes kommt dem Aktinomyces beim Menschen als solchen zu. —

M. Vincent (43) giebt die Beschreibung des Granulationsgewebes beim Madurafusse, Mycetoma (Unna). Ein sehr gefässreiches Granulationsgewebe aus grossen Zellen mit Ansammlung von Eiterzellen im Centrum, um die Pilzdruse herum, ganz ähnlich wie beim Aktinomyces findet sich auch hier; in diesem Granulationsgewebe kommt es zu Blutungen und erscheint eine Pigmentierung des umliegenden Gewebes (auch nach eigenen Untersuchungen) eine gewöhnliche Erscheinung zu sein. Im Granulationsgewebe fand Vincent selten Riesenzellen, mit peripher gelagerten Kernen.

Eine besondere Besprechung gebührt noch den infolge von Fremdkörpern entstandenen Granulationsgeschwülsten und entzündlichen Neubildungen mit Bildung von Riesenzellen und miliaren Knötchen, besonders auch wegen der diagnostisch bedeutsamen, aber möglichen Verwechslung mit tuberkulösen Prozessen. Polypöse Granulome auf Fremdkörperwirkung am Trommelfell, im äusseren Gehörgange und in der Paukenhöhle hat Manasse beschrieben, ausgebreitete Knötchenbildung am Peritoneum ähnlich einer tuberkulösen Peritonitis C. Meyer (45) und Hanau (48); speziell mit Berücksichtigung auf die differentialdiagnostische Frage durch die Lokalisation (Sehnenscheide, Fistelgang) oder wirkliche Kombination mit Tuberkulose interessante Fälle hat unter anderen Krückmann (47) mitgeteilt, der eine grössere Anzahl von Lubarsch gesammelter Fälle unter dessen Leitung eingehender untersuchte. Als Fremdkörper figurieren nicht nur die schon seit Langem bekannten Haare und Ligatur-Materiale, auch Knochenpartikelchen, Pflanzenbestandteile des Mageninhaltes (Hanau), tierische Parasiten (Cysticerkus und Echinokokkusblasen, Krückmann), ferner Zellen des Körpers (Epidermiszellen Manasse) und krystallinische Bildungen (Cholestearinkrystalle, C. Meyer, Manasse, Krückmann), Fettsäurekrystalle, Pigmentschollen (Krückmann) und was besonders bemerkenswert zu erwähnen ist, amyloide Massen (in einem sarkomatösen Tumor, Krückmann); noch in einem andern Falle desselben Autors lernen wir Riesenzellbildung in einem Sarkom (der Schilddrüse) kennen, die nicht auf der Natur des Tumors, sondern auf Fremdkörperwirkung (Blutpigment) zu beziehen ist.

Nach Marchand, Baumgarten, ähnlich wie seiner Zeit Langhans, ist die Lage der Fremdkörper zu einander, und besonders ihr gegenseitiger Abstand, und ihre Grösse massgebend für den Typus der Riesen-

zellen, wenn die Fremdkörper resistent genug sind gegen Resorption, eine Riesenzellbildung als Reaktion zu erzeugen, und different genug sind, um auf das Zellplasma zerstörend einzuwirken Partialnekrose desselben oder partielle Kernlosigkeit nach sich zu ziehen. C. Meyer führt dies des weiteren aus; zu nahe Lagerung der Fremdkörper z. B. bedingt centrale Lagerung der Kerne, kleine, mehr oder weniger rundliche Fremdkörper, die von den Zellen ganz aufgenommen werden, randständige Kernlagerung (Langhansscher Typus). Krückmann hat keinen derartigen Zusammenhang gefunden. C. Meyer versuchte demnach auch in Übereinstimmung mit Ziegler alle Riesenzellen auch die Myeloplaxen des Knochenmarks auf eine einheitliche (Fremdkörper-) Ursache zurückzuführen, findet aber in der Proliferation der letzteren bei Tumoren ein nicht einbeziehbares Verhältnis, ein Moment, welches eine gewisse Sonderstellung verlangt.

Was die Entstehung der Riesenzellen anbelangt, so gehen die Ansichten der Autoren wie von jeher sehr auseinander; während die einen für die Abstammung derselben durch Verschmelzung ursprünglich getrennter Zellen und zwar Leukocyten und Wanderzellen sind (Metschnikoff (44), Arnold (40)), oder aber von „Bildungszellen“, Granulationszellen (Marchand) treten andere für die successive Teilung der Kerne mit mangelhafter Abgrenzung der neugebildeten Elemente, partieller Nekrose des Protoplasmas (im Sinne Weigerts) ein; da können ausser Granulationszellen die Endothelien der serösen Häute, der Blut- und Lymphgefässe, auch Epithelien sich beteiligen.

Marchand kannte keine Karyomitosen in Riesenzellen, wohl aber in der nächsten Umgebung beobachten, Goldmann (58), Manasse beobachteten Mitosen und die Übergänge aus 2- und 3kernigen Zellen. Letzterer hat die Fremdkörperwirkung implantierter Epidermismassen experimentell nachgewiesen und hier auch die Wucherung von Lymphgefässendothelien mit Riesenzellbildung, nachgewiesen. Anderseits ist wohl auch an der leukocytären Natur der die ins Blut injizierten Weizenmehlpartikel umschliessenden Riesenzellen in den Versuchen Arnolds nicht zu zweifeln. Ob den Riesenzellen eine phagocytäre Wirkung im Sinne Metschnikoffs zukommt, ist nicht strikte abzulehnen, da sie gewisse auflösende und verdauende Fähigkeiten besitzen, wofür namentlich Krückmann eine Reihe von guten Beispielen angeführt hat.

Wie aus den älteren Arbeiten ein verschiedener Entstehungsmodus der Riesenzellen angenommen werden musste (Lieberkühns Beobachtung von vielkernigen Zellen im Tage lang in Glasröhrchen aufbewahrten Blut vom Salamander, Cornil-Ranviers Anschauung des Entstehens der Riesenzellen aus der Umwandlung verschiedener Hohlgänge, Blut und

Lymphgefässe, Epithelgänge etc.), so bestätigen dies auch die neueren Arbeiten und es ist gewiss, dass, wie die Riesenzellen wohl nicht alle als gleichwertige morphologische und funktionelle Elemente zu betrachten sind, sie es auch ihrer Entwickelung nach nicht sind. Speziell bei den Granulationsgeschwülsten kommt sowohl eine verschiedene Abstammung bezüglich des cellulären Ursprungs (Bildungszellen, Endothelien, in gewissen Organen auch Epithelien) als auch bezüglich des Modus, Entwickelung aus Hohlgebilden in Frage, und Unna geht zu weit, wenn er alle Riesenzellen von der Konfluenz und Partialnekrose der „homogenisierten“ Plasmazellen ableitet, zudem er selbst die „Knäueldrüsen“-Riesenzellen beim Lupus zugiebt.

3.

Cysten.

Von

E. Marckwald, Halle.

Litteratur.

1. Aschoff, L., Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Schleimhaut der Harnwege und ihrer drüsigen Anhänge. Virchows Arch. Bd. 138. Heft 1 u. 2.
2. Fränkel, Eugen, Über Corpus-luteum-Cysten. Archiv f. Gynäkologie. Bd. 47. H. 1.
3. Garré, C., Über traumatische Epithelcysten der Finger. Dermatologische Zeitschrift. Bd. I. Heft 1.
4. v. Kahlden, C., Über Ureteritis cystica. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie von E. Ziegler. Bd. 14. Heft 3.
5. Ledderhose, Über traumatische Lymphcysten des Unterschenkels. Virchows Arch. Bd. 136. Heft 2.
6. Lubarsch, O., Über die angebliche parasitäre Natur der Ureteritis cystica. Ctbl. f. allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie herausgegeben von E. Ziegler. Bd. V. Nr. 11.
7. Pisenti, Über die parasitische Natur der Ureteritis chronica cystica. Ibid. Bd. V. Heft 15.
8. Thoma, Rich., Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Allgemeine pathologische Anatomie. Stuttgart. F. Enke. 1894.
9. Tilger, Alfred, Beitrag zur pathologischen Anatomie und Ätiologie der Pankreascysten. Virchows Arch. Bd. 136. Heft 2.
10. Ziegler, E., Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie. 8. Aufl. Jena. Gustav Fischer. 1895.

Unter Cysten versteht man Hohlräume, welche eine aus Bindegewebe oder einem sonstigen Gewebe gebildete Wandung und einen von dieser differenten Inhalt besitzen.

Man teilt dieselben nach ihrer Beschaffenheit in multilokuläre und unilokuläre Cysten ein; nach ihrer Entstehungsweise unterscheidet man:

I. Cysten, die aus schon bestehenden Hohlräumen sich entwickeln. Diese Hohlräume können ursprünglich offen gewesen sein [Drüsen und ihre Ausführungsgänge, Blut- und Lymphgefässe]: Retentionscysten; oder sie waren von vornherein geschlossen: Follikularcysten.

II. Cysten, die in ursprünglich festem Gewebe entstehen: Erweichungscysten.

III. Cysten, die durch abgekapselte Parasiten, Fremdkörper etc. gebildet werden.

IV. Cysten, die durch Neubildungs- und Wucherungsvorgänge aus der Wand von Hohlräumen ihren Ursprung nehmen: Proliferationscysten, Cystome, cystoide Bildungen.

Von der Besprechung an dieser Stelle würden die kongenitalen Cysten aller Art und die Proliferationscysten auszuschliessen sein, da sie eine Schilderung in anderen Kapiteln finden werden, ich werde mich vielmehr darauf beschränken, um Wiederholungen bei der Schilderung der pathologischen Veränderungen der einzelnen Organe zu vermeiden, die Details der Entstehung und Ätiologie bestimmter Cysten kurz zu schildern, die im Berichtsjahre ein unsere Kenntnisse erweiterndes Studium erfahren haben.

So hat Ledderhose (5) nach schweren Traumen „Lymphcysten" gefunden, die als Kombinationen von Retentions- und Erweichungscysten aufzufassen sein dürften. Sie entstehen in Lymphgefässen und Lymphspalten des subkutanen Fettgewebes, deren Endothel auf einen traumatischen Reiz mit Proliferation reagiert und die betroffenen Gefässe undurchgängig macht. Die aufgestaute Lymphe bildet den Inhalt dieser Hohlräume, der durch die Zerfallsprodukte der degenerierenden, gewucherten Endothelien vermehrt wird. Das Fettgewebe in der Umgebung solcher Cysten wandelt sich in Bindegewebe um, nimmt seinerseits an der Degeneration teil, und es bilden sich nun aus einer Anzahl kleinerer, nach Usur ihrer Wandungen, einzelne grössere Cysten aus.

Einen sehr interessanten Vorgang, der ebenfalls zur Bildung einer Art cystischen Hohlraums führen kann, schildert Garré (3). Kleine Traumen wie Schnitte, Stiche, Bisse etc. können kleinste Partikelchen der äusseren Haut in die tieferen Gewebschichten verlagern. Bleiben diese Partikelchen in Verbindung mit ihrem Mutterboden, so setzen sie ihre normale Entwickelung fort, die obersten Schichten der Zellen verhornen, werden abgestossen und bilden nun den Inhalt eines Hohlraumes, der von subkutanem Bindegewebe umgeben wird, ohne dass sich indessen eine eigentliche Kapsel, eine Cystenwand ausbildet.

Dass sich aus Retentionscysten Erweichungscysten ausbilden können, hat Tilger (9) auch für Pankreascysten nachweisen können. Hier ist es der Cysteninhalt, der vermöge seiner peptischen Wirkung die primären

Cystenwandungen zur Einschmelzung bringt und so die rein mechanischen Einwirkungen, die bei der Usurierung der Wandungen der geschilderten Lymphcysten eine Rolle spielen, wirksam modifiziert.

Für die wiederholt früher ausgesprochene Vermutung, dass eine Anzahl Ovarialcysten ihren Ursprung von Corporibus luteis nehmen, hat Fränkel (2) den Beweis erbracht. Danach verfallen bisweilen Corpora lutea nicht der normalen Rückbildung in Corpora fibrosa, ihre epithelialen Zellen vermehren sich vielmehr, und die centralen Schichten derselben degenerieren zu kolloiden Massen. So bilden sich cystische Hohlräume, die beim Fortbestehen der Zellwucherung erhebliche Grösse erlangen können. Transsudationen und Hämorrhagien aus den Kapillaren des corpus luteum können zur Vermehrung des Cysteninhalts beitragen. Von den gewöhnlichen Ovarialcysten unterscheiden sie sich durch ihre Wandungen, welche ein weitmaschiges Kapillarnetz enthalten, in dessen Maschen grosse kugelige Zellen eingeschlossen sind.

Noch streitig ist die Entstehung der Gebilde, welche die als Ureteritis cystica bekannte Veränderung charakterisieren.

Nachdem Lubarsch (6) die Annahme einer Reihe früherer Autoren, die Ureteritis cystica sei parasitären Ursprungs, zurückgewiesen hatte, indem er nachwies, dass die als Coccidien bezeichneten Gebilde der Characteristica echter Coccidien entbehren, dass sie mit grosser Wahrscheinlichkeit als hyaline oder sonstige Degenerationsformen der Epithelien der von Brunnschen Epithelnester seien, von welch' letzteren überhaupt die Cysten abstammten, versuchte Pisenti (7) die Beweiskraft der Lubarschschen Ansichten zu bezweifeln, ohne für seine eigene Auffassung positive Beweise erbringen zu können. Während sich Aschoff (1) späterhin mit der Auffassung von Lubarsch (6) im wesentlichen einverstanden erklärte, veröffentlichte von Kahlden (4) wiederum zwei Fälle seiner Ansicht nach parasitären Ursprungs. Die beobachteten Parasiten sollen grosse Ähnlichkeit mit den von Pfeiffer beschriebenen Myxosporidien des Hechtes und der Schleie haben. Wie weit die Fälle von Kahldens geeignet sind, die diskutierte Frage endgiliig zu entscheiden, steht dahin.

Bei dem lebhaften Interesse, das von vielen Seiten der Ureteritis cystica entgegengebracht wird, steht zu hoffen, dass eine sichere Aufklärung in nicht allzu ferner Zeit erfolgen wird.

4.

Hyperplasie und Geschwülste.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Begriff, Einteilung und Entstehung der Neoplasmen.

Litteratur.

1. Bard, La spécificité cellulaire et les faits anatomo-pathologiques sur les quels elle s'appuie. Verhandl. des 10. internationalen mediz. Kongresses in Berlin f. Hirschwald. Berlin 1891. Bd. II. Abt. 3. S. 92.
2. Ders., La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon. Arch. de Physiol. 1886. Tm. 7. Sér. III.
3. Birch-Hirschfeld, Grundriss der allgem. Pathologie. Leipzig 1892. S. 377.
4. Hanau, Über einen neuen Fall von Acardiacus anceps (Ahlfeld) mit Bemerkungen über normales und pathologisches Wachstum. Verhandl. der Gesellschaft deutscher Naturf. u. Ärzte. 63. Versamml. zu Bremen. Leipzig 1891. S. 194.
5. Hansemann, Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste. Berlin, A. Hirschfeld 1893.
6. Klebs, E., Lehrbuch der allgem. Pathologie. Bd. II. Kap. XI—XIII. 1889.
7. Knaak, Die morphologische Bedeutung der Geschwülste. Verhandl. der Gesellschaft deutsch. Naturf. u. Ärzte. Leipzig 1891. S. 184.
8. Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Arch. Bd. 135. S. 149. 1894.
9. Ribbert, Über die Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 1—4.
10. Roux, W., Zur Entwicklungsmechanik des Embryo. Virch. Arch. Bd. 114.
10a. Roux, W., Demonstration versprengter persistierender Furchungszellen in den Geweben von Embryonen. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 858. 1894.
11. Schleich, Über die Ätiologie der Geschwülste. Berlin 1889. Im Selbstverlage des Verfassers.
12. Thoma, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. I. S. 629. 1894.
13. Ziegler, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. I. 8. Auflage. 1895.

Wenn schon Virchow in seinem grossen Geschwulstwerk betonen musste, dass die Grenze zwischen entzündlicher Neubildung, Hyperplasie und echten Neoplasmen schwer zu ziehen sei, so kämpfen auch die neueren Arbeiten über die Geschwülste mit der gleichen Schwierigkeit. Freilich ist in sofern ein Fortschritt erzielt, als man die infektiösen und entzündlichen Neubildungen von den echten „autonomen" Neubildungen, wie Thoma (12) sie bezeichnet, abgetrennt hat. Aber gerade diese Trennung, die praktisch von Wichtigkeit ist, zeigt die Grenzen einer jeden derartigen Definition genau. Sobald die Ätiologie zur Begriffsbestimmung mit herangezogen wird, muss der Geltung der Definition durch unsere Unkenntnis Halt geboten werden. Werden unsere Kenntnisse erweitert, d. h. lernen wir bei Neubildungen die Erreger kennen, so wird damit das Gebiet der infektiösen Neubildungen vergrössert und das der „autonomen" verkleinert. Und es ist bereits jetzt sehr wahrscheinlich, dass ein Teil der Sarkome — die sogenannten Lymphosarkome — ebenfalls zu den infektiösen Neubildungen gehören; jedenfalls habe ich sie bereits von den eigentlichen Geschwülsten abgetrennt und zu den infektiösen Neubildungen gestellt, wo sie im nächsten Jahrgang ausführlicher besprochen werden sollen. Auch darin liegt eine grosse Schwierigkeit, dass „entzündliche" Neubildungen und an Entzündung anschliessende Neubildungen nicht identisch sind. Während die ersteren nur aus Bindegewebssubstanz bestehen, können letztere auch aus anderen Geweben (Epithelien) bestehen oder sogar zusammengesetzter Natur sein (Adenome). Diese Erwägungen zeigen bereits, dass das ätiologische Einteilungsprinzip nicht brauchbar ist, wenn auch Birch-Hirschfeld (3) meint, dass — eine infektiöse Ursache auch bei den echten Geschwülsten vorausgesetzt — ein wesentlicher Unterschied zwischen ihnen und den Infektionsgeschwülsten doch darin bestehen würde, dass bei ersterer Wucherung der verschiedensten Gewebstypen mit Erhaltung des wesentlichen Charakters der Zellen, bei letzteren dagegen die Bildung eines indifferenten Gewebes stattfindet. — Suchte man daher nach anderen unterscheidenden Kriterien, so machte sich eine weitere Schwierigkeit, die Abgrenzung gegenüber der Hyperplasie bemerkbar. Klebs (6) sucht diese Schwierigkeit dadurch zu überwinden, dass er einerseits jede Hyperplasie als etwas Progressives betrachtet, welche durch eine Vermehrung des Bildungstriebes der Zellen zustande kommt, andererseits behauptet, dass anfangs jeder Tumor eine einfache Hyperplasie darstellt. Beide Ansichten sind aber kaum mit den Thatsachen in Einklang zu bringen. Freilich können auch Hyperplasieen einen Excess des normalen Bildungstriebes der Zellen darstellen, aber nicht jede Hyperplasie im gewöhnlichen Sinne ist auf eine Vermehrung des Bildungstriebes zu beziehen, wie das namentlich bei einem Teil der regenerativen oder kompen-

satorischen Hypertrophieen — die eben thatsächlich Hyperplasieen sind — der Fall ist. Namentlich Ribbert hat ja in verschiedenen Arbeiten gezeigt, dass die kompensatorische Hypertrophie besonders der Geschlechtsdrüsen zum grossen Teile auf einer Wucherung von Zellelementen, also einer wirklichen Hyperplasie beruht. Hier kann nicht gut von einer Vermehrung des Bildungstriebes der Zellen gesprochen werden, vielmehr handelt es sich gerade um einen durchaus physiologischen Vorgang. Aber auch in anderen Fällen, wo die Hyperplasie durchaus den Eindruck des Pathologischen macht, sind wir nicht berechtigt, ohne weiteres, von einem Excess des Bildungstriebes der Zellen zu sprechen; sondern wir können oft nur sagen, dass nicht nur die innere Ursache der Zellenvermehrung, sondern auch der äussere Anlass für uns verborgen ist. Noch weniger aber erscheint es gerechtfertigt, jeden Tumor im Beginn als eine einfache Hyperplasie aufzufassen; vielmehr unterscheidet sich ein echtes Neoplasma auch im Beginn bereits dadurch von der Hyperplasie, dass es sich auf eine cirkumskripte Stelle beschränkt. — Thoma (12) hebt geradezu die räumliche Beschränkung als ein Charakteristikum für die Autonomie der Neubildungen hervor. Freilich muss man Klebs insofern recht geben, dass dem inneren Wesen nach die Hyperplasie schwer von der autonomen Neubildung zu trennen ist, da beide auf einer Zellwucherung beruhen. Und für seine Auffassung vieler pathologischer Prozesse ist es von einem gewissen Vorteil, Hyperplasie und Geschwulstbildung bis zu einem gewissen Grade zu identifizieren, weil es ihm möglich wird, auch noch die infektiösen Neubildungen zwischen Hyperplasie und Geschwülsten einzureihen. Aber thatsächlich erschwert es doch grade die Auffassung, wenn man die trennenden Momente nicht hervorhebt. Wie wenig in dieser Beziehung die Anschauungen geklärt sind, ging auf der letzten Naturforscherversammlung in Wien aus der Diskussion hervor, welche sich an den Vortrag von Kretz über knotige Hyperplasieen des Lebergewebes anschloss. Während die einen (Kretz, Chiari, Rindfleisch, Weichselbaum) sie für einfache Hyperplasieen hielten, wurde von anderen (Eppinger, Lubarsch, Thoma, Ponfick) betont, dass sie Adenome wären oder doch wenigstens ihnen nahe ständen. Ich habe damals bereits hervorgehoben, dass die Schwierigkeit der Verständigung in dem Mangel einer sicheren Geschwulstdefinition begründet sei; und besonders ist auch hier wiederum die Unbekanntschaft mit der Ätiologie die Ursache, dass wir oft eine regenerative, eine entzündliche Neubildung und eine autonome Geschwulst nicht sicher von einander trennen können. Es ist deswegen nötig, eine allerdings vorläufige Trennung auf Grund morphologischer und physiologischer Kriterien vorzunehmen. Klebs (6) hat das in glücklicher Weise durch die Hervorhebung eines morphologischen Charakters gethan, indem er betont, dass die Geschwülste

atypisch sind in Bezug auf die Körperform und nicht auf die Körpergewebe. Zwar erwähnt er auch noch ein physiologisches Merkmal, wenn er bemerkt, dass die neugebildeten Zellen zwar morphologisch mit denen des Mutterbodens übereinstimmten, möglicherweise aber funktionell von ihnen verschieden wären, ohne aber auf diesen Punkt genauer einzugehen. Birch-Hirschfeld (3) legt ihm dagegen einen ganz besonderen Wert bei, wenn er ihn bereits in die Definition des Geschwulstbegriffes mit aufnimmt. Nach ihm sind Geschwülste anscheinend spontan entstandene, in anatomischer und funktioneller Hinsicht gegen das physiologische Gewebe sich abgrenzende, aus Zellen des eigenen Körpers hervorgegangene Neubildungen von fortschreitendem Wachstum. Und er hebt weiter hervor, dass die Elemente der Geschwulst trotz ihrer morphologischen Übereinstimmung mit normalen Zellen nicht an den Körperfunktionen beteiligt sind. Gerade hierin sieht er den wesentlichen Unterschied gegenüber den Hypertrophieen und Hyperplasieen. Auch Thoma (12) hebt das vom Mutterboden abweichende funktionelle Verhalten hervor, giebt aber zur Begründung als Beispiel nur die Lipome heran, welche bei allgemeinem Schwunde des Fettgewebes häufig unverändert bestehen bleiben. Ziegler (13), der im übrigen eine wenig glückliche Definition giebt, rückt das physiologische Moment ebenfalls in den Vordergrund, wenn er die Neoplasmen als Gewebsneubildungen bezeichnet, „welche einen atypischen Bau besitzen und keine dem Wohle des Gesamtorganismus dienende Funktionen ausüben und auch kein typisches Ende ihres Wachstums erkennen lassen“. Allerdings liegt in Zieglers Einschränkung „keine dem Wohle des Gesamtorganismus dienende Funktion“ etwas Richtiges. Denn es kann nicht ganz zugegeben werden, dass die Funktion der Geschwulstzellen stets von der der normalen abweichend ist. Man kann oft genug beobachten, dass in Leberadenomen noch Galle bereitet wird, ja selbst in Leberkrebsen habe ich in und zwischen den Zellen mitunter Gallenfarbstoff gefunden; wenn aber trotzdem diese erhaltene Funktion dem Gesamtorganismus nicht zugute kommt, so liegt das an dem anatomischen Bau des Neoplasmas, wodurch eine Überführung der in den Zellen bereiteten Galle in die Gallenwege ausgeschlossen ist. Andererseits scheint es aber auch Tumoren, und zwar sogar bösartige, zu geben, deren Zellen gerade noch imstande sind, die für den Gesamtorganismus besonders wichtige Funktion auszuüben. Hansemann (5, Seite 55) hat die Thatsache, dass selbst bei tolaler krebsiger Metamorphose des Pankreas Diabetes und bei Nebennierencarcinom Bronzekrankheit fehlen kann, dadurch erklären wollen, dass die Krebszellen, als Nachkommen der betreffenden Organzellen noch genügende Funktion für den Körper besitzen, um diese zu ersetzen, und ich habe (8) ganz besonders für das Verhältnis

zwischen Nebennierenerkrankungen und Morbus Addison die Auffassung entwickelt, dass primäe Geschwülste der Nebennieren, auch wenn sie eine grosse Ausdehnung besitzen, geringere Gefahren mit sich bringen, wie metastatische, weil die Zellen der ersteren imstande sind, die spezielle Stoffwechselregulierungsfunktion noch weiter auszuüben, und zwar selbst dann, wenn sie weder qualitativ noch quantitativ die gleichen Stoffe produzieren. Und das scheint in der That auch für die anderen Stoffwechselregulierungsorgane zu gelten; denn auch bei den Tumoren der Schilddrüse, bösartigen wie gutartigen, treten nur ausnahmsweise Symptome auf, die im Sinne einer Alteration der spezifischen Organfunktion gedeutet werden könnten [1]). Es scheint das daran zu liegen, dass bei den genannten Organen die von den Zellen produzierten Stoffe auch normaler Weise, ohne dass besondere Ausführungsgänge vorhanden sind, direkt ins Blut übergeführt werden. Und es muss daher in vielen anderen Fällen wo Neubildungen drüsiger Natur ihre Funktion dem Gesamtorganismus nicht zu Gute kommen lassen, die Ursache in dem mangelhaften Bau der Neubildung, dem Fehlen der Ausführungsgänge, gesucht werden. Man sieht daraus, dass sowohl die Formulierung Birch-Hirschfelds, wie die Zieglers zu eng ist.

Unter den besonderen Benennungen, welche für die „Geschwülste" neuerdings vorgeschlagen worden sind, sei besonders der Klebsschen Bezeichnung Blastome und Thomas „autonome Neubildungen" gedacht (auf Knaaks (7) Bezeichnung „Cönome" wird erst weiter unten eingegangen werden). Klebs Blastombegriff deckt sich ziemlich mit dem, was Virchow als Proliferationsgeschwülste bezeichnet hat, und würde wohl als eine Bereicherung unserer Nomenklatur gegenüber dem etwas vieldeutigen Ausdruck „Geschwulst" betrachtet werden müssen, wenn sich nicht zu leicht damit gewisse theoretische Vorstellungen von Klebs verknüpften, die auf allgemeine Anerkennung kaum Anspruch machen können. Dagegen möchte ich Thomas Bezeichnung „autonome Neubildung" als einen sehr glücklichen Ausdruck empfehlen, der nicht nur ein sehr wesentliches Charakteristikum hervorhebt, sondern auch gleich den Gegensatz zur entzündlichen und infektiösen Neubildung erkennen lässt. Was nun die Einteilung der autonomen Neubildungen anbetrifft, so ist man sich auch hier noch nicht völlig über die Prinzipien einig. Zwar gilt es als Grundsatz, dass man im Anschluss an Virchow

---

[1]) Diese zunächst mehr auf Grund negativer Verhältnisse ausgesprochene Anschauung hat vor kurzem eine positive Stütze erhalten durch die Beobachtung von Eiselbergs, dass nach Exstirpation eines metastatischen Schilddrüsentumors Tetanie auftrat, also ähnliche Störungen stattfanden, wie nach Exstirpation der normalen Schilddrüse.

nach der histologischen Struktur die Einteilung vorzunehmen habe. Aber man ist vielfach von diesem rein morphologischen Standpunkt abgewichen und hat ihn durch den histogenetischen ersetzen wollen. Dieser Standpunkt, der früher auch von Ziegler vertreten wurde, jetzt aber von ihm verlassen ist, findet wohl seinen schärfsten Ausdruck in der von Klebs (6) vorgeschlagenen Einteilung. Indem er zunächst auf Grund seiner oben erwähnten Anschauung von der prinzipiellen Gleichartigkeit der Hyperplasieen und der Blastombildung eine Einteilung angenommen hat in A. Typische Blastome (Riesenwuchs) und B. atypische Blastome teilt er dann auf Grund der Hisschen Keimblättertheorie diese ein in Parablastome und Archiblastome. Die nähere Ausführung dieser Einteilung zeigt die Misslichkeit des Versuches; so können einzelne Geschwulstarten, wie die Myome, nur schwer untergebracht werden und die Angabe, dass die zu den Neuroblastomen (Archiblastome) gehörigen metastasierenden Tumoren zu den Sarkomen d. h. Parablastomen gehörten, bringt einen völligen Riss in der Klebsschen Einteilung hervor. Ich habe mich (8) verschiedentlich gegen das histogenetische Einteilungsprinzip gewendet, denn erstens ist die Grundlage dieses Prinzipes schwankend und 2. ist sie auch nicht vollkommen durchführbar, weil es in vielen Fällen verkehrt sein würde, auf die ursprüngliche Entwickelung zurückzugehen und nicht auf die bestimmte Art, in welcher das Gewebe sich während der Entwickelung differenzirt hat. Ich wies darauf hin, dass noch der biologische Gesichtspunkt mitsprechen müsse und dass man z. B. die von Nierenzellen ausgehenden Neoplasmen unter allen Umständen als Adenome oder Carcinome bezeichnen muss, gleichviel ob die Niere in letzter Linie vom Meso- oder Ektoderm abstamme; ebenso wäre es unrichtig, die Tumoren der Nebenniere als Adenome zu bezeichnen, trotz der ektodermalen Abstammung des Organs, so lange man die Nebennierenzellen nicht als echte Epithelien ansehen darf. Diese Auffassung richtet sich sowohl gegen die streng-histogenetische Richtung, wie gegen die rein morphologische, welche z. B. Hansemann (5) vertritt, wenn er die echten Epithelkrebse mit den Endotheliomen und Peritheliomen zusammenwerfen will. Selbst vom morphologischen Standpunkt aus wäre diese Vermengung nicht ganz zu rechtfertigen, weil bei den Carcinomen das Stroma von gefässführendem Bindegewebe, bei den Endotheliomen dagegen von Blut- oder Lymphgefässen gebildet wird; in physiologischer Beziehung besteht aber zwischen Drüsen- und Blut- oder Lymphgefässepithelien und ihnen nahestehenden Zellen (Nebennierenzellen) der grosse Unterschied, dass erstere ihre Sekretionsprodukte in besondere ableitende Wege absondern, letztere dagegen es direkt dem Blute oder Gewebssaft beimischen. Wenn man diese Schwierigkeiten überwinden will, so erscheint es am bequemsten und auch im einzelnen gut durchführbar,

wenn man mit Birch-Hirschfeld (3) auf den entsprechenden physiologischen Gewebstypus zurückgreift und zu jeder Gewebsart eine typische und atypische Geschwulstform statuiert[1]). Birsch-Hirchfeld gelangt auf diese Weise dazu, 3 Klassen von Geschwülsten aufzustellen: 1. die Geschwülste der Bindesubstanzreihe (Virchows histioide Geschwülste), 2. die epithelialen organoiden Tumoren, 3. Geschwulste, die durch Kombination verschiedener Geschwulstformen entstehen. Voraussetzung ist bei diesen Einteilungen allerdings das Gesetz von der legitimen Succession der Zellen oder wie Bard (1, 2) es formuliert hat: omnis cellula e cellula ejusdem generis. In der That darf man es wohl als bewiesen ansehen, dass eine Metaplasie bei der Geschwulstentwickelung keine Rolle spielt und dass jede besondere Geschwulstform von dem gleichartigen physiologischen Gewebe aus sich entwickelt. Wenn schon Virchow hervorgehoben hatte, dass die Geschwulstzellen histologisch mit den Zellen des Mutterbodens übereinstimmen, so haben die neuen Untersuchungen die Beobachtung noch erweitert und eine Übereinstimmung bis auf die feinsten Details nachgewiesen. Selbst bei den, die stärkste Atypie aufweisenden Neubildungen, den Sarkomen und Carcinomen, zeigen die Geschwulstzellen oft die gleiche Kern- und Protoplasmastruktur, wie die Zellen des Mutterbodens. Und ich habe (8) nachgewiesen, dass vielfach selbst die Altmannschen Granula in den Geschwulstzellen in gleicher Menge und Anordnung vorhanden sind, wie in den Zellen des Muttergewebes. Auch darin herrscht allgemeine Übereinstimmung, dass die Zellenneubildung nach den gleichen Gesetzen verläuft wie normalerweise, d. h. dass die Zellteilung durch indirekte Kernteilung eingeleitet wird. Nur Hansemann (5) hat es für möglich gehalten, dass der Typus der Kernteilung bei den Neoplasmen ein abweichender wäre und gerade hierin die Eigenart der autonomen Neubildungen läge. Er wirft die Frage auf, ob man nicht sämtliche echte Geschwülste auf eine Anaplasie, d. h. eine Entdifferenzierung und zunehmende Selbständigkeit der Zellen zurückführen könne und die gutartigen Neubildungen als diejenigen mit geringster Anaplasie, die bösartigen als solche mit stärkerer Anaplasie bezeichnen dürfe. Aber gerade in dem Stadium, in dem die Anaplasie am stärksten hervortritt — in der Mitose — lassen sich in den gutartigen Neoplasmen nach Hansemann keine anaplastischen Veränderungen nachweisen, so dass nach seinem eigenen Ausspruch bisher „einer Verallgemeinerung der Theorie über die

---

[1]) Es ist das auch von anderer Seite in der Weise geschehen, dass man Geschwülste mit ausgebildetem und „embryonalen" Zellcharakter unterschied. Bekanntermassen ist namentlich von den Franzosen mit dem Ausdruck „embryonal" viel Missbrauch getrieben worden. Wenn man für embryonal unfertig sagt, so ist eine derartige Einteilung zu rechtfertigen, worüber bei den Sarkomen noch weiteres bemerkt werden soll.

Anaplasie jede Grundlage fehlt." Freilich könnte man dem entgegenhalten, dass von anderer Seite (Ströbe) auch in gutartigen Neubildungen anaplastische Mitosen beschrieben worden sind, und ferner darauf hinweisen, dass man um so weniger Mitosen zu sehen bekommt, je langsamer das Wachstum einer Neubildung ist. Aber immerhin müsste man sich darüber klar sein, dass diese Veränderungen der Zellen höchstens der morphologische Ausdruck der biologischen Autonomie der Neubildungen, nicht aber ihre Ursache ist. Doch wird auf diesen Punkt besonders bei der Krebsfrage noch ausführlicher eingegangen werden müssen.

Was nun die Entstehung der Neubildungen anbetrifft, so sind auch hier die Ansichten noch wenig geklärt. Zwei Hauptansichten stehen einander gegenüber: die eine will infektiösen Momenten die Hauptrolle zuschreiben, die andere greift auf die Cohnheimsche Hypothese von der kongenitalen Anlage der Geschwülste zurück. Bevor wir hierauf näher eingehen, wollen wir kurz zwei Arbeiten erwähnen, welche die schwierige Frage von der Geschwulstentwickelung in rein spekulativer Weise zu lösen suchen. Knaak (7) fasst die Entstehung der autonomen Neubildungen als einen Rückbildungsprozess auf; wie sich alle Gewebe und somit alle Organe aus einer Epithelzelle (der Ei- und Samenzelle) entwickeln, so könnten durch eine Art Rückbildung die differenzierten Zellen auch wieder ähnliche Eigenschaften erhalten. Die Zellen erhalten wieder das Bestreben, zur Kolonieform zurückzukehren — Rückkehr vom heteroplastiden Zustand zur homoplastiden Form — von Knaak als Coenobiose bezeichnet; oder es erfolgt die Rückbildung bis zu den niedersten Formen, wobei sie neben der wiederkehrenden Fortpflanzungsfähigkeit (welche sie als Somazellen nicht hatten) eine unbegrenzte Teilungs- und Keimfähigkeit erhalten. Danach unterscheidet er zwei Klassen von Coenomen: 1. Coenome homologen Charakters, 2. Coenome heterologen Charakters — Rückkehr zur niedersten Zellform. — Schleich (11) glaubt dem Rätsel der Geschwulstbildung dadurch näher zu kommen, dass er sie als eine Art Infektion, d. h. „eine spezifische Alteration des Organismus und seiner Teile auffasst". Während bei den infektiösen Neubildungen pflanzliche Mikroben den tierischen Organismus infizieren, handelt es sich bei der Geschwulstbildung um eine endogene Infektion." Die Geschwulst ist das Produkt einer pathologischen Zeugung und Befruchtung. Ist irgend eine Zelle in erheblicher Weise mechanischen, chemischen und thermischen Reizen ausgesetzt worden, so kann sie „infektiös" werden, d. h. die Rolle der Spermazelle übernehmen und die anderen tierischen Zellen zu mehr oder weniger schrankenloser Wucherung anregen. — Die kurze Angabe dieser Ansichten möge dazu dienen den Wert derartiger Spekulationen zu illustrieren. Auf die verkehrten und unrichtigen Anschauungen, welcher

Knaaks Auseinandersetzungen zu Grunde liegen, braucht kaum hingewiesen zu werden und auch bei Schleichs Analogisierung mit exogener Infektion liegen unklare Vorstellungen über das Wesen der autonomen Neubildung zu Grunde. Aber prinzipiell muss doch betont werden, dass derartige Spekulationen gar keinen Wert haben, weil dadurch die eigentlichen Schwierigkeiten verschleiert und ein unklarer Vorgang durch einen ebenfalls nicht aufgeklärten erklärt werden soll. Die Worte „Rückbildung" und „gewebliche Infektion" sind in keiner Weise imstande, uns das Wesen der Geschwulstbildung zu erhellen, sondern sie geben im günstigsten Falle Umschreibungen und wenig glückliche Analogisierungen des auffallenden Vorganges. Dass namentlich durch Schleichs Auffassung die Frage noch erschwert wird, liegt auf der Hand; denn wie Körperzellen durch von aussen kommende, die Zellsubstanzen bekanntermassen schädigende Reize die Fähigkeit gewinnen sollen, die Rolle von Ei- und Spermazellen zu übernehmen, müsste dauernd unverständlich bleiben. — Ähnliche Ausstellungen können auch gegen die Ideen Klebs (6) vorgebracht werden, dessen Anschauungen sich in mancher Beziehung mit denen Schleichs decken. Allerdings besteht hier doch der wesentliche Unterschied, dass sich Klebs überall bemüht hat, durch genaue Beobachtung eine morphologische Stütze für seine Theorieen zu schaffen. Seiner oben erwähnten Ansicht von der prinzipiellen Gleichartigkeit der Hyperplasieen mit den Geschwulstbildungen giebt er weiter dadurch Ausdruck, dass er annimmt, jede Geschwulstbildung begönne mit einer Holoblastose — der Wucherung sämtlicher Elemente des Muttergewebes. Die relativ einfachen Gewebsgeschwülste stellen daher nicht das Anfangs-, sondern das Endstadium des ganzen Prozesses dar; erst durch den Wettstreit der einzelnen die Geschwülste von Anfang an zusammensetzenden Geweben und das Überwiegen der einen oder der anderen Gewebsart, entstehen die sogenannten einfachen Geschwulsttypen, die aber auch mehr in der Theorie als in der Natur existieren, da selbst bei den einfachsten Formen neben der Wucherung der speziellen Gewebselemente eine Gefässneubildung nachweisbar ist. Diese Auffassung ist insoweit wohl als gerechtfertigt anzuerkennen, als sie auf die scheinbar autonomen Hyperplasieen zutrifft, welcher wohl ausnahmslos an entzündliche Reize anschliessen; bei den sogen. Polypen der Schleimhäute — besonders der Nasen-, Magendarm- und Uterusschleimhaut — ferner bei den eigentlichen Papillomen lässt sich in der That nachweisen, dass fast alle Gewebselemente — mit Ausnahme von Nerven und Muskeln — in Wucherung geraten sind; und je nach dem Überwiegen des drüsigen, bindegewebigen oder Gefässgewebes kann man dann auch adenomatöse, fibromatöse und angiomatöse Polypen unterscheiden. Auch muss man zugeben, dass die Theorie bestechend ist

für die Erklärung der Mischgeschwülste, die nach Klebs dadurch entstehen, dass die verschiedenen mit einander in Wettstreit liegenden Gewebsarten sich annähernd das Gleichgewicht halten. Aber auf der anderen Seite ist es evident, dass mit zunehmender Autonomie der Neubildungen die Klebssche Theorie immer ungiltiger wird. Gerade bei den von Klebs zum Beweis herangezogenen Fibro-Neuromen lässt sich die von vornherein bestehende Einfachheit der Neubildung demonstrieren, indem hier nur das Nervenbindegewebe wuchert, die Nervensubstanz dagegen völlig passiv sich verhält und durch Kompression atrophiert und degeneriert; dasselbe gilt für viele Fibrome, namentlich der Haut, wo man, gleichviel ob die Wucherung von dem bindegewebigen Anteil der Nerven oder Drüsen ausgeht, stets die völlige Passivität des eigentlichen Parenchyms nachweisen kann. Und selbst für die kompliziert gebauten Carcinome und Sarkome ist es leicht nachweisbar, dass ausschliesslich die den Charakter der Neubildung bestimmenden wenigen Elemente, nicht aber sämtliche Gewebselemente in Wucherung geraten, was besonders auffallend bei den Deckepithelcarcinomen der Fall ist, wo selbst die in den betreffenden Bezirken vorhandenen sonstigen epithelialen Zellen (Anhangsdrüsen der Haut) nicht mitwuchern, sondern allmählich atrophieren. Weiter misst Klebs namentlich bei den bösartigen Neubildungen der von ihm beobachteten Immigration weisser Blutkörperchen in die fixen Gewebszellen eine grosse Bedeutung zu. Nach früher an Kanincheneiern gemachten Beobachtungen glaubt er, dass durch die Leukocyteneinwanderung den Kernen mehr Chromatin geliefert und somit die Kern- und Zellteilung angeregt würde. In gleicher Weise soll auch bei der Geschwulstentwickelung das Chromatin der einwandernden Leukocyten von dem Chromatin der fixen Zellen assimiliert werden und somit den Leukocyten eine Art von befruchtender Fähigkeit zufallen. Abgesehen davon, dass selbst nach Klebs Angabe die Leukocytenimmigration nur bei stark proliferierenden Neubildungen im Anschluss an Cirkulationsstörungen auftritt, ist die Grundlage der Theorie anfechtbar und durch embryologische Beobachtungen widerlegt. Namentlich Ruge hat nachgewiesen, dass die schon von Klebs beobachtete Einwanderung von weissen Blutkörperchen in Eizellen nicht mit der Proliferation, sondern im Gegenteil mit der Rückbildung der Eier zusammenfällt: nur wenn Eier zu Grunde gehen, wandern Leukocyten ein. Das Gleiche gilt auch für die autonomen Neubildungen; die Leukocyteneinwanderung geht der Neubildung von Gewebszellen nicht voraus, sondern tritt erst ein, wenn die Zellen der Neubildung Ernährungsstörungen anheimfallen, d. h. wenn durch einen beginnenden Gewebszerfall positiv-chemotaktische Stoffe frei werden. Das ist von vielen Beobachtern u. a. auch besonders von Stroebe nachgewiesen worden. Wären aber selbst die Beobachtungen

besser mit Klebs Theorie in Einklang zu bringen, als es der Fall ist, so würde das Rätsel nicht gelöst, sondern die Frage nur verschoben und erschwert sein. Es bliebe eben zu beantworten, wie und wodurch plötzlich so indifferente Zellen, wie Leukocyten, die Eigenschaften der am höchsten differenzierten Zellen — der Spermazellen — erwerben können. —

In Bezug auf die Cohnheimsche Theorie betreffs der Entstehung der Geschwülste aus bei der fötalen Entwickelung nicht verbrauchten Zellen, sind zwar im einzelnen zahlreiche Beobachtungen gesammelt worden, welche zur Stütze der Theorie angeführt werden können; im allgemeinen herrscht aber Übereinstimmung, dass die Theorie zur Erklärung der Entstehung aller Neoplasmen nicht ausreicht, nachdem besonders auch die Versuche Zahns und Leopolds der Theorie eine experimentelle Basis zu verleihen gescheitert sind, und Weigert hat mitgeteilt, dass auch Cohnheim selbst in seinen letzten Lebensjahren nicht mehr an die Allgemeingiltigkeit seiner Theorie festgehalten habe. Von grossem Interesse sind aber jedenfalls für diese Theorie die von Roux schon vor 7 Jahren veröffentlichten (10) und neuerdings (10a) wieder demonstrierten Beobachtungen über die Persistenz und Versprengung von Furchungszellen im Froschembryo. Roux fand nämlich die grossen, durch die Dotterkörner, das centrale Pigment und den äusserst chromatinarmen Kern charakterisierten Furchungszellen bei Froschembryonen vereinzelt neben dem Medullarrohr oder unter der epidermoidalen Oberfläche mitten im Gewebe persistierend; einmal wurden 13 solche versprengte, persitierende Furchungszellen in einem Embryo gefunden. Roux konnte weiter feststellen, dass sie bei sehr spät befruchteten Froscheiern ein regelmässiges Vorkommnis darstellen und es gelang ihm auch sie experimentell zu erzeugen, wenn er einen gewissen Druck auf die Eier einwirken liess. Er glaubt, dass auch bei der Entwickelung menschlicher Eier, wenn sie vor der Befruchtung lange im Uterus verweilt haben, ähnliche Abnormitäten vorkommen können. — So interessant die Beobachtungen an sich sind, so können sie doch für die Cohnheimsche Lehre nicht eher verwertet werden, als bis man weiss, was aus diesen persistierenden Furchungszellen weiter wird, und ob sie vor allem ihre Proliferationsfähigkeit längere Zeit bewahren. — Die meisten Autoren lassen die Cohnheimsche Theorie nur in mehr oder weniger beschränkter Ausdehnung gelten. So möchte sie Birch-Hirschfeld (3) hauptsächlich auf solche Neubildungen beschränkt wissen, welche bereits im jugendlichen Alter auftreten. Ziegler (13) teilt die Neoplasmen nach ihrer Entstehungsweise in 4 Gruppen ein: 1. in solche, die aus einer besonderen kongenitalen Anlage hervorgehen, so dass sie im gewissen Sinne als örtliche Gewebsmissbildungen angesehen werden können. Hierher gehören manche Osteome, Chondrome, Angiome, Fibrome, Sarkome, Ade-

nome; sie sollen nach Ziegler vererbbar sein. Als besondere Untergruppe unterscheidet er noch solche Tumoren, die von verirrten oder transformierten Gewebskeimen ausgehen (Muskel- und Knorpelgeschwülste der Niere, des Hodens und der Parotis etc.), 2. In solche, die nach traumatischen Gewebsverletzungen auftreten, wobei etwa 7—14% aller Fälle hingehören sollen. 3. In solche, die an Entzündungen, namentlich an Geschwürs- und Narbenbildung anschliessen (Gallenblasen- und Magenkrebse; Lupus- und Syphiliscarcinome). 4. In solche, wo die Entwickelung dadurch ausgelöst wird, dass die das Gewebe zusammensetzenden Teile eine ungleiche Rückbildung erfahren, so dass gewisse Wachstumswiderstände aufgehoben oder veringert werden (Krebse des höheren Alters). Man kann diese Einteilung als eine erschöpfende anerkennen, um so mehr als sie von ihrem Autor nicht mit dem Anspruch aufgestellt wird, das Wesen der Geschwulstbildung zu erklären — sondern sie giebt mehr eine Zusammenfassung derjenigen Umstände, unter denen wir Neoplasmen auftreten sehen, ohne behaupten zu wollen, dass diese Umstände auch die Ursachen der Gewebsneubildung wären. Thoma (12) unterscheidet 2 Hauptursachen für die Geschwulstbildung. 1. Die von Cohnheim in „offenbar viel zu weit gehender Weise verallgemeinerte Aberration fötaler Keime." 2. Äussere (traumatische, toxische und infektiöse) Ursachen. Aber auch hier ist es noch nötig eine besondere, angeborene oder mit dem Alter zunehmende Disposition anzunehmen, welcher namentlich bei der Ätiologie der Krebse ein Hauptanteil zukommen dürfte. — Hanau (4), welcher bei der Untersuchung eines Acardiacus anceps zum Resultat gekommen war, dass histiologische Struktur und Wachstum der Gewebe von der idioplastischen Qualität der Zellen, die Ausbildung der Form aber wenigstens zum grössten Teil durch mechanische Momente bedingt ist, schlägt daran anschliessend folgende hypothetische Einteilung der autonomen Neubildungen vor, die mehr die Veränderungen der Gewebe, als ihre Zusammensetzung berücksichtigt. 1. Tumoren, aus mehr oder weniger gut ausgebildeten Organen zusammengesetzt, Teratome, welche einer gröberen Transplantation eines Keimteiles ihre Entstehung verdanken. 2. In gleichartigem Gewebe eingelagerte, aber in ihrer Struktur durch andersartige Anordnung der zelligen Elemente und der Stützsubstanz abgegrenzte Tumoren; öfters mit selbständiger unbegrenzter Wachstumstendenz: Myome, Fibrome, Chondrome, Osteome, Angiome, manche Adenome. Dieselben sind durch die Annahme gewöhnlich embryonal mechanisch isolierter, aber innerhalb ihrer spezifischen geweblichen Qualität weiter entwickelter Zellhaufen erklärbar. 3. Tumoren aus stets embryonal bleibendem, zum Altern unfähigem Gewebe, die Sarkome. Hier genügt die Annahme embryonal abgeschnürter Keime allein nicht, man müsste zugleich noch einen „idio-

plastischen Fehler" der Zellen annehmen. 4. Die Carcinome, deren Charakteristikum die neuerworbene Eigenschaft des Epithels ist, in andere Gewebe schrankenlos einzudringen und sich auch losgelöst vom Mutterboden zu vermehren, wobei aber die physiologische Umwandlungsfähigkeit des Epithels und die Eigenschaft, sich nach Analogie des Mutterepithels zu gruppieren, erhalten bleiben kann. Diese Gruppe muss völlig isoliert betrachtet werden und ist nicht durch eine gemeinsame Hypothese mit jenen zu erklären. — Im Gegensatz zu diesen Untersuchern, die in mehr oder weniger bestimmter Weise einen gemeinsamen Erklärungsversuch für alle autonomen Neubildungen abweisen, steht Ribbert (9). Er kommt vielmehr auf Grund seiner Untersuchungen und Überlegungen zu dem Ergebnis, „dass es keinen prinzipiellen Unterschied in der Genese der intrauterinen, respektive auf Grund intrauteriner Prozesse, und der nach der Geburt sich entwickelnden Tumoren giebt." Auch bei den aus embryonal aberrierten Keimen entstehenden Geschwülsten müssten erst noch besondere Bedingungen erfüllt sein, damit es zur autonomen Neubildung käme. Aus accessorischen Schilddrüsen, aus Nebenmilzen und Nebenlebern entständen keine Tumoren, weil der verlagerte Teil in der Hauptsache ebenso gebaut ist, wie die Organe, von denen sie abgesprengt wurden, gleiches gelte auch von den accessorischen Nebennieren, aus denen nur unter besonderen Bedingungen Geschwülste entstehen können. Wenn ein normales Organ bis zu seiner durch Vererbung übertragenen Grösse gewachsen ist, befinden sich alle Teile desselben in einer Art gegenseitiger „Spannung", unter der man die Summe aller gegenseitigen Einflüsse der Organbestandteile auf einander versteht. Je stärker nun in einem abgesprengten Teile die Strukturabweichungen sind, um so geringer wird Gewebsspannung und um so länger dauernd die Proliferation sein. Diese Absprengung von Organbestandteilen braucht nicht notwendig zu einer räumlichen Verlagerung zu führen, sondern die abgelösten Zellgruppen können auch im Innern des Organs liegen bleiben. Nicht unter allen Umständen braucht hieran eine Geschwulstentwickelung anzuschliessen, sondern die aberrierten Keime können zu Grunde gehen, wenn sie nur geringe Wachstumsenergie besitzen oder am neuen Orte ungenügend ernährt werden oder zu grossen Widerstand finden. Ist dies aber nicht der Fall, so wird der gelöste Zellabschnitt schneller oder langsamer wachsen und so dürften auch die auf embryonaler Abspaltung beruhenden Neubildungen bereits kongenital, wenn auch vielleicht oft in geringer Ausdehnung, vorhanden sein. Ribbert legt also den Hauptnachdruck nicht auf den embryonalen Charakter der Zellen, sondern auf ihre Loslösung aus dem organischen Zusammenhange; nur so lange dieser Zusammenhang bestände, ordnete sich die Zelle in typischer

Weise in dass sich gesetzmässig entwickelnde Gewebsganze ein. — Indem er an der Hand vieler Beispiele auch für die intrauterin entstehenden Tumoren nachzuweisen sucht, dass gerade auf die Loslösung der Zellen aus dem organischen Zusammenhange alles ankommt und z. B. der Meinung ist, dass aus den in der Niere eingelagerten Nebennierenabschnitten nur dann Tumoren entstehen könnten, wenn aus dem Zusammenhange der verlagerten Abschnitte noch einzelne Zellen oder Zellgruppen abgetrennt würden, will er eine Brücke schlagen zu der Entstehung von Neubildungen im extrauterinen Leben; auch hier soll die Abspaltung von Gewebskeimen aus dem organischen Zusammenhang die Grundlage der Geschwulstbildung sein. Zur Stütze dieser Anschauung führt er 1. die multiplen Chondrome und Exostosen an, welche nach Virchows, später von Ackermann, Hanau, Zeroni u. a. bestätigten Beobachtungen aus Knorpelteilen hervorgehen, die bei anormaler Ossifikation an den Epiphysenlinien, z. B. bei Rachitis aus dem Zusammenhange mit dem übrigen Knorpel getrennt wurden. 2. Die aus Decidua- und Placentarresten entstehenden Uterussarkome. 3. Die durch abgesprengte Epithelien zustande kommenden Cysten der Finger und der Iris. 4. Die bei chronischer Entzündung der Leber und Niere auftretenden Adenome; namentlich in der Niere soll es evident sein, dass sie aus völlig aus dem Zusammenhang gelösten Harnkanälchenabschnitten hervorgehen. 5. Die Entstehung von Carcinomen durch Epithelverlagerung, wie sie z. B. von Pfannenstiel im Anschluss an die Operation eines gutartigen Ovarialtumors, von Ribbert im Anschluss an die Exstirpation einer Urächuscyste beobachtet wurde. 6. Die Metastasenbildung seitens gutartiger Geschwülste (Adenome und Enchondrome), welche nur dadurch eintritt, dass die aus dem Zusammenhange gelösten Zellen selbständig weiter wuchern. 7. Die Beobachtungen, dass die Bildung von Carcinomen mit der Absprengung von Epithelzellen durch wucherndes Bindegewebe beginnt. 8. Die durch künstliche Verlagerung von Chordazellen von ihm experimentell erzeugte Ekchondrosis physalifora. — Danach gelangt er zu dem Schluss: „Die Geschwülste entstehen vor und nach der Geburt auf Grund einer teilweisen oder völligen Abtrennung von Zellen oder Zellgruppen aus dem organischen Zusammenhang. Die abgespaltenen Keime, dem Einfluss eines in sich geschlossenen Zellverbandes entzogen, wachsen, sofern sie nur vermehrungsfähig sind und ohne erhebliche Unterbrechung ihrer Ernährung in eine für ihre Fortexistenz günstige Umgebung gelangen, selbständig und werden zu Tumoren, die je nach der Grösse und Organisation des abgesprengten Keimes bald in der Hauptsache mit dem Organ, von welchem sie herrühren, übereinstimmen, bald mehr, bald völlig von ihm abweichen.“

Dass die Ribbertsche Hypothese den Vorzug der Einheitlichkeit für sich hat, wird niemand leugnen können. Auch das muss zugegeben werden, dass durch die Loslösung von Zellen aus dem organischen Zusammenhang diejenigen Eigenschaften der Zellen, welche durch die Verbindung mit anderen Zellen beschränkt werden, stärker hervortreten müssen; dass aber gerade die Proliferationsfähigkeit der Zellen durch den Zusammenhang mit anderen Zellen wesentlich durch andere, als durch mechanische (räumliche) Verhältnisse beschränkt wird, müsste erst noch bewiesen werden. Ribbert steht hier jedenfalls im eigentümlichen Gegensatz zu Hansemann, welcher die schrankenlose Wucherung bösartiger Geschwülste durch eine Entdifferenzierung der Zellen erklären will, während Ribbert sie gerade auf das unbeschränkte Hervortreten der spezifischen Zelleigenschaften zurückführen will. Ferner muss berücksichtigt werden, dass die abgelösten Zellen, wenn sie gute Ernährungsbedingungen weiter finden sollen, sich doch fest in ein Ganzes einfügen müssen, also auch hier wieder in Beziehung zu Zellen treten, welche in mechanischer Weise die Proliferation der Zellen begrenzen müssen. Freilich scheint es nicht von der Hand zu weisen, dass unter gewissen Bedingungen abgelöste Zellen noch proliferieren können; aber das ist doch wohl hauptsächlich dann der Fall, wenn noch ein Zusammenhang mit dem Mutterboden besteht, und jedenfalls meist nur in sehr bescheidenem Masse. Auch die besonderen von Ribbert zur Stütze seiner Auffassung herangezogenen Beispiele sind nicht völlig beweiskräftig; bei den Enchondromen handelt es sich eben um Zellen, deren besondere Bestimmung durch die Störungen der Ossifikation nicht erreicht wurde, also im gewissen Sinne um unfertige Zellen, die auf Grund ihrer idioplastischen Eigenschaften auch an abnormen Orten das Endziel ihres physiologischen Entwickelungsprozesses erreichen. Auch das sicher äusserst interessante Ergebnis der Ribbertschen Versuche zur Erzeugung einer Ekchondrosis physalifora kann, wie Ribbert selbst zugiebt, aus verschiedenen Gründen nicht beweisend für die Theorie sein, vor allem weil die Versuche noch nicht lange genug fortgesetzt sind, um sicher zu stellen, dass man es wirklich mit einer „autonomen" Neubildung zu thun hat. Bei den meisten übrigen Beispielen, so besonders der Entstehung von Uterussarkomen aus Decidual- und Chorionzellen, ist doch die Loslösung der Zellen nur ein Moment und es kann fraglich sein, ob es der ausschlaggebende Faktor ist, da ja geringe Mengen von Deciduazellen wohl regelmässig im Uterus zurückbleiben. Ebenso ist es, die Richtigkeit von Pfannenstiels und Ribberts Beobachtungen zugegeben, keineswegs bewiesen, dass die Carcinome nur dadurch entstanden, dass in die Wunde losgelöste Tumorzellen hineingelangten, denn für gewöhnlich folgt der Transplantation von Zellen gutartiger Ovarialgeschwülste lediglich die Aus-

bildung einer gleichartigen Neubildung am fremden Ort (vgl. z. B. Baumgartens bekannten Fall). Noch weniger erscheint es bewiesen, dass eine Metastasierung gutartiger Neubildungen nur dadurch zustande kommt, dass die Zellen aus dem Zusammenhang gelöst werden, denn sonst dürfte eine derartige Metastasierung nicht so ausserordentlich selten sein. Auch die Beobachtungen über die unter anderen Verhältnissen auftretenden Metastasierungen von Leberzellen, sowie Placentar- und Knochenmarksriesenzellen sprechen dagegen, wie Ribbert selbst andeutet, wenn auch nicht zugiebt. Ich möchte gegen Ribberts Meinung, dass diese Zellen keine genügende Wachstumsenergie besitzen und auch deswegen, weil sie bei krankhaften Prozessen auftreten, rasch in der Blutbahn zu Grunde gehen, noch hervorheben, dass auch bei Tierexperimenten die vorher durchaus gesunden, verschleppten Zellen rasch, ja rascher wie beim Menschen, zu Grunde gehen. Das ist sowohl bei Leber-, wie bei Nieren- und Hautepithelien der Fall, auch dann, wenn man die eben entnommenen Zellen demselben Individuum einspritzt, auch dann, wenn man in mitotischer Teilung begriffene Zellen benutzt. Auch nicht der Versuch einer Proliferation wird beobachtet. In neueren, erst begonnenen Versuchen bin ich so vorgegangen, dass ich Kaninchen zunächst keilförmige Stückchen aus der Niere excidierte und dann nach einiger Zeit die regenerierten, wuchernde Zellen reichlicher enthaltenden Stückchen demselben Tiere in die Bauchhöhle transplantierte, bis jetzt, ohne dass die verschleppten Nierenzellen irgendwelche Proliferationserscheinungen darboten. Wenn endlich die Leber- und Nierenadenome bei Schrumpfleber und -Nieren herangezogen werden, so muss doch gerade hervorgehoben werden, dass sowohl Leber- wie Nierenadenome auch unter anderen Bedingungen und ohne nachweisbare Absprengungen von Zellgruppen angetroffen werden. Der letzte Punkt, die Entstehung der Carcinome, würde zu einer ausführlichen Kritik herausfordern, welche aber erst weiter unten bei den Carcinomen vorgenommen werden soll. So bestechend mir auch nach mancher Richtung Ribberts Hypothese erscheint, so scheint sie mir an dem Grundfehler zu kranken, welcher den meisten Erklärungsversuchen seit Virchow anhaftet, dass nur die besonderen Eigenschaften der Zellen zur Erklärung herangezogen, eine besondere Organ- oder allgemeine Disposition nicht mehr zugelassen wird. Inwiefern nach meiner Meinung die rein lokalistische Geschwulsttheorie unzureichend ist, soll an den geeigneten Stellen der speziellen Morphologie der Geschwülste gezeigt werden. Ebenso sei auch in Bezug auf den Einfluss des Alters, der Vererbung und die Multiplizität der Neoplasmen auf den speziellen Teil verwiesen.

Hier sei nochmals folgendes hervorgehoben: 1. Unter autonomen Neubildungen hat man nach dem jetzigen Stande unserer

Wissenschaft Gewebswucherungen zu verstehen, die oft ohne nachweisbaren Anlass entstanden, zwar in Bezug auf die Gewebsstruktur mehr oder weniger mit dem Mutterboden übereinstimmen, in Bezug auf die Körperform dagegen atypisch sind und funktionell entweder qualitativ unterschieden sind oder doch wenigstens durch den anatomischen Bau ihre Funktion nicht dem Gesamtkörper zugute kommen lassen können. 2. Die Einteilung dieser Neubildung geschieht am besten unter Berücksichtigung histogenetischer und physiologischer Grundsätze. 3. Es erscheint zur Zeit unmöglich, einen einheitlichen Erklärungsversuch für die Geschwulstentwickelung aufzustellen.

A. Bindesubstanzneubildungen.

1. Fibrome.

Litteratur.

1. D'Audibert Caille du Bourguet et Legrain, Observation de fibroma molluscum généralisée. Annales de dermatol. et syphiligr. 1893. Nr. 4.
2. Berliner, Über spontane Keloide. II. Internation. dermatol. Kongress. Wien und Leipzig. W. Braumüller. 1893.
3. Brigidi, Multiple Neurofibrome der peripherischen Haut- und Muskelnerven mit Fibroma molluscum. Monatschr. f. prakt. Dermatol. Bd. XIX. Nr. 4 u. 5.
4. Bruns, Über das Rankenneurom. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 8. S. 1. 1892.
5. Garré, Über sekundär maligne Neurome. Ebenda. Bd. 9. S. 465. 1892.
6. Goldmann, Beitrag zur Lehre von den Neuromen. Ebenda. Bd. 10. S. 18. 1893.
7. Herczel, Über Fibrome und Sarkome der peripherischen Nerven. Zieglers Beitr. Bd. VIII. S. 38. 1890.
8. Jordan, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Elephantiasis congenita. Ebenda. Bd. VIII. S. 71. 1890.
9. Jürgens, Zur Kasuistik der primären Herzgeschwülste. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 28. Nr. 42. 1891.
10. Moses, Ein Fall von hereditärem multiplen Fibroma molle mit Elephantiasis mollis. Demonstration in der Berliner med. Gesellschaft. Sitzung vom 26. Nov. 1890. Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 49. 1890.
11. Pooley, Case of molluscum fibrosum. Journal of cut. and genit-urin. diseases. March 1894.
12. Schütz, Ein Fall von sogenanntem wahren Keloid kombiniert mit Narbenkloid. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 29. 1894.
13. Suchannek, Beiträge zur Rhinopathologie. Korrespondenzblatt f. schweiz. Ärzte. Bd. 22. 1892.
14. Unna, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Abschnitt Keloid-Neurofibrom. S. 842 u. 847. Berlin. A. Hirschwald. 1894.

Es kann hier nicht die Aufgabe sein, alles, was über die Fibrome festgestellt ist, wiederzugeben. Die Einteilung und Entwickelungsgeschichte

der Fibrome ist bereits im wesentlichen von Virchow umfassend geschildert worden, und seine Auffassungen erfreuen sich noch heute allgemeiner Anerkennung. Hier sollen nur einige für die allgemeine Pathologie dieser Geschwülste wichtige Punkte auf Grund der neueren Litteratur berührt werden und zwar 1. Einfluss von Traumen und Entzündungen auf ihre Entstehung, 2. Bedeutung der kongenitalen Anlage und Heredität, 3. Multiplizität der Fibrome. —

ad 1. Gerade bei den Fibromen liegt der Gedanke einer entzündlichen oder traumatischen Entstehung besonders nahe, weil sie in der Struktur häufig Ähnlichkeit mit Narbengewebe besitzen und unter solchen Umständen auftreten, wo Entzündung einen Einfluss gehabt haben kann. Besonders tritt das ja bei der Elephantiasis, Klebs diffusem Fibrom, deutlich hervor; aber auch bei dem tuberösen Fibrom hat bereits Virchow auf die mitunter sehr deutlichen Beziehungen zu Entzündungen hingewiesen, besonders bei den Fibromen in der Marksubstanz der Niere. Und das ist wohl fast allgemein bestätigt worden; nur möchte ich darauf hinweisen, dass nicht selten auch in der Nierenrinde kleine Fibrome auftreten, die fast noch deutlicher als entzündliche Hyperplasieen erkannt werden können, da an diesen Stellen so gut, wie regelmässig, selbst wenn sonst entzündliche Veränderungen fehlen, Verwachsungen mit der Nierenkapsel nachweisbar sind. — Was die Einflüsse von traumatischen Reizen anbetrifft, so sei hier ein von Suchannek (13) berichteter Fall erörtert, der nach einer Fraktur des Septum narium, ein Fibroma pendulum sich entwickeln sah, welches sich wahrscheinlich aus einem Stück der zerfetzten Schleimhaut gebildet hatte. Hier scheint in der That das Trauma die Ursache der Fibrombildung gewesen zu sein, was bei dem Falle von Pooley (11), wo sich im Anschluss an ein Erysipel multiple Fibrome entwickelten, nicht mit gleicher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Hier ist höchstens zuzugeben, dass das Erysipel die Bedeutung einer Gelegenheitsursache gehabt hat. — Eine gewisse Bedeutung wird bekanntlich traumatischen Einflüssen bei den sogenannten Keloiden zugeschrieben. Während man früher scharf die Narbenkeloide von den spontanen Keloiden unterschied, sind namentlich die Dermatologen von dieser Auffassung zurückgekommen. Unna (14), Schütz (12), Berliner (2) stimmen darin überein, dass das Vorkommen eines „spontanen“ Keloids nicht bewiesen sei, Schütz hebt besonders hervor, dass das für die „wahren“ Keloide angeblich charakteristische Merkmal — das Intaktsein des Papillarkörpers — noch keineswegs beweise, dass überhaupt kein Trauma stattgefunden hatte, weil es subepidermoidal erfolgt sein kann, und Unna giebt sogar im Anschluss an einen Fall von Babes an, dass über einem anscheinend „spontanen“ Keloide durch Druckatrophie der Papillarkörper zum Schwund gebracht

werden könne. Sicher ist jedenfalls, dass die meisten Keloide sich auf dem Boden entzündlicher oder traumatischer Vorgänge entwickeln; Berliner (2) geht aber entschieden zu weit, wenn er annimmt, dass alle Keloide von akneartigen Störungen ausgehen. Unna misst namentlich dem Auftreten von Granulationsgewebe — gleichviel ob es sich um Wund- oder infektiöse Granulationen (Lupus, Syphilis) handelt — grosse Bedeutung bei; er selbst beobachtete einen Fall, wo sich bei einem Leprösen nach Ätzungen fleckenförmiger Neurolepride 173 Keloide entwickelten. Er unterscheidet transitorische und bleibende Keloide; das charakteristische an beiden ist die perivaskuläre Anlage der Bindegewebswucherung, so dass die Gewebszüge des Fibroms wurzelartig aus einzelnen Gefässen entspringen und der Hauptgefässrichtung parallel laufen; während aber bei den bleibenden Keloiden an die Bindegewebswucherung eine Verdickung der kollagenen Fasern anschliesst, wodurch Gefäss- und Zellzüge atrophieren und auch die übrigen Kutisbestandteile komprimiert und verdrängt werden, ist bei den transitorischen Formen die Fibromatose nur vorübergehend und das letzte Stadium der kollagenen Hypertrophie wird nicht erreicht. Deswegen besteht nach Exstirpation des Narbenkeloides auch keine so starke Tendenz zum Rezidivieren, wie den scheinbar „spontanen“ Formen. Gerade hieraus scheint nun doch hervorzugehen, dass den traumatischen und entzündlichen Momenten für die Entstehung der Keloide doch nur dann eine Bedeutung zukommt, wenn sozusagen eine besondere fibromatöse Disposition besteht und dass auch hier noch ein unbekanntes Etwas die eigentliche Ursache der Persistenz und Rezidivierung der Keloide ist. Denn einfach durch die traumatische Schädlichkeit könnte die Neigung zum Wiederkehren nicht erklärt werden. — Wenn Schütz (12), der im übrigen mit Unna völlig übereinstimmt, das Keloid nicht zu den Fibromen rechnen will, weil ihm die elastischen Fasern fehlen, so kann das als ein ausschlaggebender Grund nicht angesehen werden. —

ad 2. Die kongenitale Anlage von Fibromen wird durch eine Reihe von Fällen wahrscheinlich gemacht oder sicher gestellt. So teilt Jürgens (9) einen Fall mit, wo er bei einem 10 Monate alten, an Gehirn- und Lungentuberkulose verstorbenen Kinde an der vorderen Wand des rechten Vorhofes ein kirschgrosses, breit aufsitzendes Fibrom fand, das wegen des kindlichen Alters doch wohl als kongenitaler Natur betrachtet werden dürfte. Die sichersten Anhaltspunkte für die Lehre von der kongenitalen Anlage von Fibromen bieten uns aber die multiplen Fibrome der Haut und Nerven, über die wir ja besonders durch die Untersuchungen v. Recklinghausens neue Aufklärungen erhalten haben. So konnte Bruns (4) unter 42 Fällen von sogenannten Rankenneuromen 23mal kongenitales Auftreten nachweisen, 2mal waren sie im ersten Lebensjahre, 1mal im 2., je 2mal

im 4. und 5., je 1mal im 6., 8. und 9. Lebensjahre aufgetreten, so dass Bruns es mit Recht für einleuchtend erklärt, dass die Anlage der Rankenneurome stets in die Fötalzeit zurückreicht. Sehr häufig besteht dabei eine Kombination mit Hautpigmentierungen, die Ausdehnung und der Lieblingssitz fällt mit dem der kongenitalen elephantiastischen Tumoren zusammen und in 12 Fällen war eine Kombination mit multiplen Fibromen der Nervenstämme, in vielen mit weichen Hautfibromen vorhanden. Bruns fasst daher das Rankenneurom — besser Rankenneurofibrom — als eine besondere Erscheinungsform der kongenitalen Elephantiasis auf und bezeichnet sie geradezu als eine Elephantiasis nervorum. Ganz ähnliche Fälle konnte Herczel (7) beobachten, der einmal bei einem 10-jährigen Mädchen eine Kombination von Rankenneurom des Hinterhauptes und allgemeinen multiplen Fibromen der Nervenstämme, ein anderes Mal bei einem 9jährigen Knaben neben diffuser Elephantiasis mollis und abnormen Pigmentierungen der linken Armhaut eine mächtige Fibrombildung am linken Plexus brachialis beobachtete. Jordan (8) kam auf Grund zweier Fälle, die er unter Arnolds Leitung untersuchte, zu dem Ergebnis, dass das Wesen der kongenitalen Elephantiasis in einer Bindegewebshyperplasie in allen zusammengesetzten Geweben des erkrankten Organteils liegt; er unterscheidet zwei Arten von kongenitaler Elephantiasis, die eine: Fibromatose der Nerven zeigt die Bindegewebsentwickelung im Anschluss an die Nerven, die andere — diffuse angiogene Fibromatose — ist dadurch charakterisiert, dass die Wucherung in der Umgebung präexistierender oder neugebildeter Blutgefässe stattfindet. In Bezug auf die Genese der Krankheit hält Jordan die Cohnheimsche Theorie hier nicht für angebracht, weil man dann multiple, im Gewebe zerstreute Keime annehmen müsste. (Das würde ja freilich nach den oben erwähnten Befunden von Roux nicht so ganz unwahrscheinlich sein; die Ribbertsche Theorie würde übrigens hier ebenfalls auf grosse Schwierigkeiten stossen.) Goldmann (6) hat dann noch durch Untersuchung einiger sogenannter „maligner Neurome“ (es handelt sich immer um Fibrome der Nerven) den Nachweis geführt, dass auch die solitären Fibrome der Nervenstämme kongenital angelegt sind; sie gelangen mit Vorliebe bei Individuen zur Beobachtung, in deren Familien multiple Fibrom- oder Neurofibrombildung notiert wurde; ferner konnte als ein Wachstumsmodus der solitären Neurome das Auftreten multipler, rosenkranzförmiger Auftreibungen des befallenen Nervenstammes geschildert werden, so dass aller Wahrscheinlichkeit nach der Unterschied zwischen den multiplen und solitären Tumoren auf der verschiedenen Ex- und Intensität der gleichen Ursache beruht. Garré (5) hat endlich in einer sehr interessanten Arbeit ein Fibrosarkom des Nervus ischiadicus beschrieben, welches insofern mehr

den Charakter eines Teratoms besass, als sich in ihm mit kubischen und Flimmerepithel ausgekleidete Hohlräume vorfanden, welche von dem Centralkanal des Medullarrohres oder dem Schwanzdarm abzuleiten wären. Die von Goldmann (6) hier gegen hervorgehobene Möglichkeit, dass es sich um eine Metastase eines inneren Krebses in dem Nerventumor gehandelt haben kann, ist nicht nur an und für sich, wegen der äussersten Seltenheit derartiger Vorkommnisse, gezwungen, sondern wird durch den Nachweis von Flimmerepithelien direkt widerlegt. In Bezug auf die Heredität zeigen die Angaben von Bruns (4), dass unter 42 Fällen 7 mal ausgeprägte Heredität bestand, und zwar hatten regelmässig mehrere Familienmitglieder gleiche oder ähnliche Affektionen (multiple Fibrome), auch Herczel (7) sah in einem seiner Fälle, dass Vater und Mutter der Patientin faustgrosse, weiche Fibromknoten besassen und Moses (10) demonstrierte einen 21jährigen Patienten mit zahllosen, meist erbsengrossen Fibromen am Halse, der Scapula und der Axillargegend, dessen Mutter mit der gleichen Affektion behaftet war. Es erscheint durch diese Fälle in der That bewiesen, dass die Erblichkeit bei den multiplen Fibromen eine Rolle spielt, was auch um so eher verständlich ist, als ja die kongenitale Anlage der Tumoren auf eine Keimesvariation zurückzuführen ist.

ad. 3. Die Multiplizität der Fibrome der Haut und Nerven ist eine Thatsache, die bereits oben mehrfach erwähnt wurde. Einen wie hohen Grad sie erreichen kann, zeigen die Fälle von Brigidi (3) und Pooley (11), in welchen über 3000 einzelne Tumoren gezählt werden konnten. Die Ursache dieser Multiplizität ist nicht völlig aufgeklärt; der Annahme so zahlreicher versprengter Keime stehen viele Bedenken entgegen. Ansprechender ist die Auffassung, welche namentlich von Goldmann (6) ausgesprochen ist, der aber auch Garré (5) und Jordan (8) geneigt zu sein scheinen, dass es sich um eine Systemerkrankung handelt und die Ausbildung der Tumoren von besonderen — äusseren — Einflüssen abhängt, so dass je nach In- und Extensität der äusseren Einflüsse die Zahl knotiger Neubildungen schwanken müsste. Man würde dann hierin eine Bestätigung der Rouxschen Gesetze sehen dürfen, und die abnorme Wucherungsfähigkeit des Bindegewebes auf eine Veränderung der idioplastischen Eigenschaft der Zelle, die besondere Form, in welcher sie auftritt, dagegen auf mechanische Momente zurückzuführen haben. Die Multiplizität von Keloiden, wie sie Unna (14) erwähnt — 173 bei einem Patienten — wird dagegen auf die Multiplizität der Reize bezogen werden müssen.

Im Anschluss hieran seien noch einige Bemerkungen über die histologische Struktur der Neurofibrome gemacht. Bekanntlich ist es v. Recklinghausen gewesen, der zuerst nachwies, dass die multiplen Fibrome der Haut von dem Nervenbindegewebe, ausnahmsweise auch vom Bindegewebe

der Schweiss- und Talgdrüsen, sich entwickeln; dabei hat er auch bereits darauf hingewiesen, dass auch die sogenannten multiplen Neurome reine Fibrome sind, denn er konnte keinen Anhaltspunkt für eine Vermehrung von Nervenfasern, ebensowenig allerdings für eine Verminderung beibringen. Zahlreiche Autoren haben diese Untersuchungen v. Recklinghausens bestätigt, (Kriege, Kyrieleis, Lahmann, Westphalen u. a.) nur Klebs behauptet, dass auch eine Neubildung von marklosen Nervenfasern nachweisbar sei. Seine Angaben haben aber nirgends Bestätigung gefunden und Bruns, Goldmann, Garré wie Jordan haben sogar mehrmals in den Nerven degenerative und atrophische Vorgänge nachweisen können. Unna (14), welcher an den Nerven der Neurofibrome keine Veränderungen gesehen haben will, hält dagegen für den auffallendsten Bestandteil des Neurofibroms die Mastzellen, welche meist in bedeutender Anzahl in den grösseren Knoten den Gefässen folgend gefunden werden; in den kleineren Knoten sind sie nur spärlich vorhanden, finden sich aber in der unmittelbaren Umgebung reichlich. Diese Mastzellen zeigen z. Teil bei Färbung mit polychromem Methylenblau tiefrote, in dichten ovalen Haufen angeordnete Körner; ein grösserer Teil ist aber noch von einem ungefähr den doppelten Durchmesser der Mastzelle besitzenden, sich ebenfalls rot färbenden, spongiös gebauten Hof umgeben, den Unna als Hüllplatte bezeichnet. Sie ist nach seiner Meinung auf eine weit getriebene mucinöse Veränderung der Bindegewebszellen zurückzuführen, welche ganz speziell dem Neurofibrom eigentümlich ist. Ob letzteres in der That der Fall ist und deswegen differentialdiagnostische Bedeutung besitzt, wie Unna meint, werden aber wohl erst weitere, ausgedehnte Untersuchungen lehren müssen.

2. Lipome und Xanthome.

Litteratur.

1. Alsberg, Multiple Lipome der Niere. Verhandl. des 21. Kongresses der Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie. Sitzung vom 9. Juni 1892.
2. Antony, Demonstration eines Patienten mit multiplen symmetrischen Lipomen des Rumpfes. Société médicale des hôpitaux de Paris. Sitzung vom 18. März 1892.
3. Blaschko, Eine seltene erbliche Lipombildung. Virch. Arch. Bd. 124. S. 175.
4. von Bünau, Über einen Fall von Lipom mit Ölcysten. Arbeiten a. d. chirurg. Universitätspoliklinik zu Leipzig. Herausg. von B. Schmidt. Heft II. 1892.
5. Bucquoy, Lipomes diffus multiples et symmétriques. Bulletins et mém. de la société med. des hôpitaux. 1891. Nr. 21.
6. Dartigolles, Lipomes diffus multiples chez une jeune fille. Ebenda. Nr. 24.
7. Desnos et Potain, Lipomes diffus symmétriques d'origine arthritique et tumeur lipomateuse intermédiaire entre le pseudolipome et le lipome vrai. Ebenda. Nr. 24.
8. Dor, Staphylokokken in einem Lipoma arborescens. Société de biologie de Paris. Progrès médical 1893. p. 382.

9. Ehrmann, Über multiple symmetrische Xanthelasmen und Lipome. Beitr. zur klin. Chirurgie. Bd. IV. S. 341.
10. Feulard, Xanthome juvénile. Annales de dermatol. et de syph. 1894. Nr. 3.
11. Grosch, Studien über das Lipom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 26. 1887.
12. Häckel, Beiträge zur Kenntnis der Brustdrüsengeschwülste. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 47. S. 274.
13. Haferkorn, Über multiple Lipome. Arbeiten a. d. chirurg. Universitäts-Poliklinik zu Leipzig. Herausg. von B. Schmidt. Heft II. 1892.
14. Hallopeau et Jeanselme, Sur un cas de lipomes multiples simulant des tumeurs de la parotide et du corps thyroide. Annales de dermatol. et syphil. 1893. Nr. 2.
15. Hallopeau, Sur la nature des Xanthomes. Annales de dermatol. et de syphil. 1893. Nr. 8.
16. Henningsen, Beitrag zur Statistik der Fettgeschwülste. Diss. Kiel 1888.
17. Hutchinson, Xanthoma diabeticorum. II. Internation. dermatol. Kongress. W. Braumüller. Wien-Leipzig. 1893.
18. Johnston, A case of Xanthoma diabeticorum. Journal of cut. and genit-urin. diseases. May 1894.
19. Klebs, Allgemeine Pathologie. Bd. II.
20. Köttnitz, Über symmetrisches Auftreten von Lipomen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 38. S. 75.
21. Künne, Über Lipome der oberen Luftwege. Inaug.-Dissert. Würzburg 1893.
22. Langer, Zur Kasuistik der multiplen symmetrischen Lipome. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 46. S. 899. 1893.
23. Lehzen und Knauss, Über Xanthoma multiplex planum, tuberosum mollusciforme. Virch. Arch. Bd. 116. S. 85. 1889.
24. Madelung, Über den Fetthals (diffuses Lipom des Halses). Langenbecks Archiv. Bd. 37. S. 106.
25. Monod, Lipome capsulaire du rein. Bulletin et mém. de la société chir. 1892.
26. Müller, Ein Fall von diffusem Lipom. Langenbecks Archiv. Bd. 59. S. 652.
27. Pott, Über kongenitale Tumoren. Münch. med. Wochenschr. Bd. 39. S. 37. 1892.
28. Quénu, Kongenitales Lipom. Bullet. soc. chir. Bd. XVI. Nr. 1.
29. Schmidt, B. und Schmidt, M., Zwei Fälle von Geschwülsten in der Gegend des Steissbeins. Arbeiten a. d. chirurg. Universitäts-Poliklinik zu Leipzig. Bd. II. S. 15. 1892.
30. Schottmüller, Ein Fall von diffuser Lipombildung. Dissert. Greifswald 1893.
31. Selter, Mitteilungen aus dem patholog. Institut zu Genf. II. Über einige ältere heteroplastische Lipombildungen. Virchows Archiv. Bd. 134. S. 189.
32. Sick, Demonstration vor der Gesellschaft der Ärzte zu Hamburg. 5. Juni 1894. Deutsche med. Wochenschr.
33. Steinheil, Über Lipome der Hand und Finger. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 7. S. 605. 1891.
34. Stoll, Beiträge zur Kasuistik der Lipome. Ebenda. Bd. 8. S. 597. 1892.
35. Stout, A case of Xanthoma multiplex. Journal of cut. and genit-urin diseases. June 1894.
36. Thibierge, Deux cas de Xanthome juvénile familial. Annales de dermatol. et syphil. 1894. Nr. 3.
37. Thoma, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. Lipome. S. 651.
38. Török, De la nature des Xanthomes. Annales de dermatol etc. 1893. Nr. 11, 12.
39. Derselbe, Sur la nature des Xanthomes. Ebenda. 1894. Nr. 1.
40. Touton, Über das Xanthom. Vierteljahrsschrift f. Dermatol. u. Syphilis. 1885.
41. Unna, Die Histopathologie der Haut. S. 948—964.
42. Virchow, Demonstration in der Berl. med. Gesellsch. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 27.

Virchow hat in seinen klassischen Vorlesungen über die krankhaften Geschwülste das Gebiet der Lipome derartig erschöpfend behandelt, dass die Untersuchungen späterer Jahre nur wenig Neues haben beibringen können. Sowohl die von ihm gegebene Einteilung, wie die von ihm für die Ätiologie als bedeutsam angegebenen Momente haben kaum eine Erweiterung gefunden. Es werden deswegen auch hier nur einige Punkte eine nähere Berücksichtigung verdienen: 1. Entstehung und Entwickelung der Lipome, 2. traumatische Einflüsse, 3. kongenitale Anlage und Erblichkeit, 4. Multiplizität und Symmetrie der Lipome, 5. Einfluss des Alters und des Geschlechtes.

ad 1. Was die Entstehung und Entwickelung der Lipome anbetrifft, so gilt es wohl als sicher, dass sie von dem präformierten Fettgewebe aus entstehen, und sowohl histologisch, wie chemisch mit den Zellen des Mutterbodens völlig übereinstimmen. Wenn Virchow für sein heteroplastisches Lipom der Niere annimmt, dass das Fettgewebe auch hier dadurch entsteht, dass in dem Bindegewebe zuerst eine zellige Wucherung stattfindet und die neugebildeten Zellhaufen sich durch Aufnahme von Fett in Fettlappen umwandeln, d. h. dass also eine Metaplasie von Bindegewebe in Fettgewebe vorliegt, so ist diese Auffassung durch neuere Untersuchungen nicht bestätigt worden. Selter (31) hat auf Grund der Untersuchung eines Falles von multiplen Lipomen beider Nieren die Überzeugung gewonnen, dass die wahren Lipome der Niere nur in der Nierenrinde vorkommen und von versprengten Fettgewebskeimen ausgehen, die bei der Anlage oder dem Wachstum des Organs hier eingeschlossen wurden. Er fand nirgends Vermehrung des Bindegewebes, nirgends in Verfettung begriffene Bindegewebszellen und auch an der Grenze der Geschwulst keinen allmählichen Übergang des Nierengewebes in Fettgewebe. Alsberg (1), welcher einen Fall von grösseren multiplen Lipomen der Niere beobachtete, glaubt dagegen, dass sie durch Einlagerung von Fett in das Bindegewebe der Niere und unter gleichzeitiger Wucherung desselben oder von versprengten Nebennierenkeimen den Ausgang nähmen. Ich muss mich dagegen vollkommen Selters Auffassung anschliessen auf Grund der Untersuchung von 4 Fällen teils reiner, teils komplizierterer Lipombildungen der Nierenrinde, welche demnächst ausführlicher von einem meiner Schüler in einer Dissertation bearbeitet werden sollen. Auch die kleinsten Tumoren — und ich habe solche gesehen, die mit blossem Auge überhaupt kaum wahrnehmbar waren, liegen völlig frei in der Nierenrinde, ohne dass Wucherungserscheinungen am Bindegewebe auffallen. Wenn man mitunter zwischen den Fettzellen reichlicher und grössere Bindegewebszellen liegen sieht, so beruht das auf einer beginnenden sarkomatösen Umwandlung.

Auch die 2 mal von mir beobachtete Kombination mit glatter Muskulatur spricht für die Entstehung aus bei der Anlage versprengter Gewebskeimen. Dass aber aus versprengten Nebennierenkeimen echte Lipome hervorgingen, wie Alsberg, wohl auf einen nicht zweifellosen Fall von Grawitz gestützt, annimmt, haben weder Selter noch ich beobachten können. Die Seltenheit der Tumoren ist wohl nicht so gross, wie Selter meint, da ich in ziemlich kurzer Zeit 4 Fälle gesehen habe; wohl aber muss auch ich zugeben, dass die echten Lipome der Niere ausschlieslich in der Rinde vorkommen und dass die meisten als Lipome der Niere beschriebenen Tumoren, wie auch Monod (25) einen beschreibt und wie sie Thoma (37) als längs der grossen Gefässverzweigungen an der Grenze von Rinde und Mark verlaufende Gebilde schildert, einfach hyperplastische Fettgewebswucherungen (von der Fettkapsel und dem Hilusfett ausgehend) sind. — Freilich kann man an anderen Orten eine scharfe Trennung zwischen den reinen Fettgewebshyperplasieen und den echten Lipomen durchaus nicht immer vornehmen und Virchow hat bereits betont, dass sich die Polysarcie zu den Lipomen ebenso verhält, wie die Elephantiasis zu den Fibromen. Grosch (11) hat deswegen geradezu die Behauptung aufgestellt, dass „Obesitas- und Lipombildung pathologische Erscheinungen darstellen, die sich zwar nach der formalen Seite von einander merklich unterscheiden, jedoch ihrem Wesen nach vollkommen ähnlich sind". Er hat deswegen auch versucht für die Ätiologie einheitliche, auf physiologische und anatomische Thatsachen gestützte Gesichtspunkte zu finden. Auf Grund einer sich über mehr als 760 Fälle von solitären Lipomen erstreckenden Statistik gelangt er zu dem Schluss, dass sämtliche Lipome — gleichviel ob solitäre, multiple oder diffuse — einen streng gesetzmässigen Typus der Lokalisation einhalten. Immer zeigt es sich nämlich, dass die Dichtigkeit der Geschwulsteruption und überhaupt die Häufigkeit der Lipomlokalisation im umgekehrten Verhältnis zu dem Drüsenreichtum der Hautgebiete steht. Da dort wo weniger Talg- und Schweissdrüsen vorhanden sind, naturgemäss auch weniger Fett ausgeschieden wird, so würde es sich erklären, warum bei allgemeiner diffuser Vermehrung des Fettgewebes nur an besonderen Prädilektionsstellen richtige Lipome entstehen. Aber auch bei den symmetrischen Lipomen, die bei sonst fettarmen Personen vorkommen, glaubt er unter Zuhilfenahme des centralen Nervensystems eine Sekretverminderung der Hautdrüsen infolge einer Innervationsstörung als Ursache annehmen zu dürfen. Die Groschsche Theorie, welche schon für die symmetrischen Lipome nur durch eine gezwungene Hypothese Geltung finden kann, erfüllt den Anspruch, eine allgemeine Erklärung für die Entstehung der Lipome zu liefern, keineswegs, da sie im günstigsten Falle für die Lipome der Haut, aber nicht für die der serösen Häute, Schleim-

häute und der grossen Unterleibsorgane zutreffen würde[1]) und auch Stoll (28), der aus seinen Untersuchungen ebenso wenig wie Langer (22) Gegengründe gegen Groschs Theorie gewinnen konnte, giebt zu, dass sie ihre bedenklichen Schwächen hat. — In dieser Beziehung leistet entschieden die Unnasche Theorie mehr. Nach ihm entsteht die Fettansammlung in der Haut überhaupt durch Stauung in der Nachbarschaft fettbereitender Organe; und die Lipombildung findet ihre Erklärung entweder in einer erhöhten centripetalen Fettzufuhr aus dem nächsten fettbereitenden Organe oder in einer erhöhten Stauung der fettreichen Lymphe im Hypoderm. Besonders das Vorkommen von Lipomen an Stelle von Narben und Druckstellen, z. B. bei Lastträgern, soll nach Unna (41) durch diese Auffassung erklärbar werden. In der That kann man dem zustimmen, namentlich insoweit als sie im Gegensatz zu Toldts, auch von Klebs (19) angenommener Ansicht steht, dass das Fettgewebe aus besonderen Bindegewebszellen — Lipoblasten — entstehe. – Wenn schon Flemming auf Grund normal histologischer Untersuchungen zu entgegengesetzter Auffassung gelangt ist, dass nämlich alle Bindegewebszellen, besonders aber die Gefässepithelien die Fähigkeit besitzen aus der sie umspülenden fetthaltigen Lymphe Fett aufzuspeichern, so sprechen noch mehr pathologische Thatsachen dafür, besonders das Auftreten von Lipomen in der gewöhnlich fettfrei n Submukosa des Intestinaltraktus; und insofern wäre es wohl möglich die Unnasche Theorie, welche eigentlich nur für die Lipome der Haut gelten soll, zu verallgemeinern. Aber mit der Einschränkung, dass sie nur für die hyperplastischen Lipome Geltung hat, von denen man zugeben muss, dass sie im Prinzip auf gleiche Ursachen zurückzuführen sind, wie die Polysarcie. Doch würde auch hier sehr wohl noch Raum sein für Virchows Ansicht, dass eine besondere örtliche oder allgemeine Prädisposition für die Lipombildung vorhanden sein muss, worauf schon die individuell äusserst verschiedene Neigung zum Fettansatz hinweise. Ferner spricht für die Besonderheit und Autonomie vieler Lipome die Thatsache, dass sie durchaus nicht nur bei fettreichen, sondern auch bei mageren Personen auftreten und bei Abmagerung ihrer Träger oft nicht an Fettgehalt einbüssen. Stoll (34) notiert z. B. unter 70 Fällen der Tübinger Klinik 5mal einen schlechten und 11mal einen nur „mässig guten" Ernährungszustand. — Man sieht daraus, dass eine einheitliche Theorie auch für die Lipome kaum möglich ist. Das ist wohl am schärfsten von Madelung (23) entwickelt worden, der zuerst eine besondere Art der multiplen

---

[1]) Schon Plettner (Beitrag zur Kenntnis der tiefgelegenen, subfascialen Lipome. Inaug.-Diss. Halle 1888), der 102 Fälle tiefgelegener Lipome zusammenstellte, hat diesen Einwand gegen die Groschsche Hypothese gemacht.

Lipome — den Fetthals — als besondere Krankheit beschrieben hat. Es handelt sich um eine meist im Alter von 36—45 Jahren auftretende, in der Halsgegend lokalisierte Krankheit, welche, wie Virchow hervorhob, eine Mittelform darstellt zwischen den eigentlichen lokalisierten Geschwülsten und der Polysarcie („jener grossen über ganze Regionen des Körpers sich erstreckenden diffussen Entwickelungen, die man nicht immer Geschwülste nennt"). Madelung hat in sehr eingehender Weise auseinandergesetzt, dass bei der Frage nach den Ursachen des Fetthalses sich nur Weniges und nur Negatives feststellen lässt. In dieser Hinsicht sind auch andere Untersucher, welche vor allem einen Kranken (Maler Druwe aus Braunschweig, der später auch von Madelung in der Rostocker Klinik vorgestellt wurde) untersuchten, nicht weitergekommen. Der Fall ist mehrfach von Müller (26), Langer (22), Sick (32), Virchow (42) und Schottmüller (30) beschrieben worden. Müller liess die Ätiologie völlig im Unklaren, während Schottmüller auf einige Störungen im Gebiete des Nervensystems hinwies und aus besonderen Gründen die Meinung vertrat, dass es sich um Störungen der Gefässnerven handle. Damit würde er sich der Groschschen Theorie nähern, welcher auch Ehrmann (9) zustimmt. Doch ist es, wie gesagt, unmöglich dieser Theorie Allgemeingiltigkeit zuzuerkennen.

ad 2. Dass bei der Entstehung der Lipome entzündliche und traumatische Prozesse eine Rolle spielen, ist durch viele klinische und anatomische Beobachtungen gesichert. Doch ist im einzelnen Falle die Ätiologie oft sehr schwer festzustellen, wie auch Haferkorn (13) für die multiplen Lipome hervorgehoben hat. Am eklatantesten tritt der Einfluss von Traumen bei den Lipomen der Hand und Finger hervor. Steinheil (33) hat 3 derartige Beobachtungen mitgeteilt und dabei 52 Fälle — 37 der Hand und 15 der Finger — aus der Litteratur zusammengestellt, von denen nur 5 kongenital waren; die Mehrzahl der Fälle betraf Männer und zwar Handarbeiter, auch sass die grosse Mehrzahl der Lipome an der Hohlhand bezw. der Volarseite der Finger, so dass hieraus die Bedeutung traumatischer Einflüsse klar hervorgeht. An eine direkt infektiöse Entstehung zu glauben liegen keine Anhaltspunkte vor, wenn auch Dor (8) einmal in einem Lipom Staphylokokken mit abgeschwächter Virulenz nachgewiesen hat. Überhaupt ist ja auch für die Lipome der Hand und Finger keineswegs der Nachweis geführt, dass das Trauma die alleinige Entstehungsursache ist; vielmehr spricht die relative Seltenheit der Bildungen dafür, dass noch irgend welche andere Vorbedingungen, ererbter oder erworbener, lokaler oder allgemeiner Natur erfüllt sein müssen.

ad 3. Die kongenitale Entwickelung von Lipomen ist besonders bei solchen Tumoren hervorgehoben worden, die nicht ausschliesslich aus Fett-

gewebe bestehen. So hat von Recklinghausen[1]) zuerst gezeigt, dass bei Spaltbildungen im Bereiche des Wirbelkanals und der Schädelhöhle aus transponiertem Fett-, Muskel- und Bindegewebe Geschwülste entstehen und die gemischten Lipome der Schädelhöhle, vielleicht auch die des Gehirns sind auf eine derartige Keimesverirrung zu beziehen. Auch Arnold[2]) und Ribbert[3]) haben derartige Fälle mitgeteilt und ebenso sind die behaarten Rachenpolypen, die mitunter überwiegend aus Fettgewebe bestehen (Arnold), als teratoide Bildungen aufzufassen. Auch der von Schmidt (29) beschriebene Fall eines kleinhühnereigrossen Lipom zwischen Schwanzbeinspitze und After bei einem 8monatlichen Mädchen gehört wohl in die Gruppe der mehr tertaoiden Bildungen. Bei vielen anderen kongenitalen Lipomen sind Kombinationen mit Gefässneubildungen vorhanden. Pott (27) hält die kongenitalen Lipome überhaupt für nicht selten, besonders die subfascialen; so sah er ein solches bei einem vierjährigen und ein mehr diffuses bei einem sechswöchentlichen Knaben. Doch zeigen Steinheils (33) Angaben, der unter 52 Fällen nur fünfmal kongenitale Lipome beobachtete, dass das Vorkommen derselben doch nicht sehr häufig ist. In dem Falle Quénus (28) — kongenitales Lipom der grossen Labie bei einem fünfmonatlichen Mädchen — war daneben ein Angiom vorhanden. Auch Stoll (34) beobachtete kongenitale Angiolipome, von denen 2 solitäre an den Augenlidern und 2 multiple in der Rückengegend sassen; in einem dieser Fälle war neben den z. T. äussert umfangreichen Tumoren des Rumpfes, von denen sich Fortsätze durch die Zwischenwirbellöcher in den Wirbelkanal erstreckten, noch ein Angiom des Rückenmarkes vorhanden. Auch Henningsen (16) beobachtete ein kongenitales Lipom an der Ferse eines 12jährigen Mädchens. Ob der von Häckel (12) beschriebene Fall von Lipom der Brustdrüse bei einem 14jährigen Mädchen auch noch zu den kongenital angelegten Tumoren gerechnet werden darf, muss wohl dahingestellt bleiben. — Auf die kongenitale Anlage der echten Nierenlipome ist bereits oben hingewiesen; ausser der Topographie und dem Bau spricht dafür noch die relativ häufige Kombination mit Leiomyomen, welche ich 2mal beobachtete, und die Neigung zur sarkomatösen Entartung und der auffallend hohe Glykogengehalt, die ich wenigstens einmal feststellen konnte[4]). — In Bezug auf die Heredität hat Blaschko (3) einen Fall berichtet, der besonders insofern interessant ist, als nur die männlichen Mitglieder einer Familie

---

1) Virch. Archiv. Bd. 105.
2) Zieglers Beiträge. Bd. 16.
3) Virch. Arch. Bd. 132.
4) Virch. Archiv. Bd. 135.

an multiplen Lipomen der verschiedensten Körperstellen litten, während die weiblichen Mitglieder der Familie in auf- und absteigender Linie völlig frei blieben. Dabei begann bei allen die Entwickelung der Geschwülste erst mit der Pubertät. Stoll konnte unter 129 Fällen von Lipombildung nur einmal mit Sicherheit nachweisen, dass der Vater einer mit Lipom behafteten Patientin ebenfalls ein Lipom der Scapula besass. Solche Fälle sind natürlich für die Heredität völlig unbeweisend, da es sich um ein rein zufälliges Zusammentreffen handeln kann. Beweisender dürfte der Fall von Blaschko wegen seiner Eigenart sein.

ad. 4. Die Angaben über die Multiplizität der Lipome sind sehr verschieden. Während Stoll unter 139 Fällen aus der Tübinger chirurgischen Klinik nur 6mal und Henningsen unter 109 Fällen der Kieler Klinik ebenfalls nur 6mal multiple Lipome fand, konnte Haferkorn (13) aus der Litteratur 80 Fälle zusammenstellen und, wie wir oben gesehen haben, scheinen die echten Lipome der Niere, wie auch aus Alsbergs (1), Monods und Selters Fällen hervorgeht, ausschliesslich multipel vorzukommen. Eine ganz besonders auffallende Erscheinung ist es aber, dass ein grosser Teil der multiplen Lipome symmetrisch auftreten. Langer (22) hat 6 derartige Fälle beschrieben und Haferkorn stellte fest, dass unter 84 Fällen von multiplen Lipomen 38mal ein symmetrischer Sitz vorhanden war. Dass dabei das Volumen der Tumoren ein recht bedeutendes sein kann, zeigt der Fall von Hallopeau und Jeanselme (14), wo im Verlaufe eines Ikterus sich äusserst rapide grosse Lipome in der Parotidengegend in symmetrischer Verteilung entwickelten. In Bezug auf die Ursache der symmetrischen Anordnung sind alle Autoren mehr oder weniger entschieden der Meinung, dass nervöse Einflüsse dabei eine Rolle spielen. Antony (2), Bucquoy (5), Dartigolles (6), auch Köttnitz heben gerade das nervöse Moment stark hervor. In Bucquoys Fall, wo die Tumoren Warzengrösse besassen, aber nicht scharf abgegrenzt erschienen, bestand daneben eine hartnäckige Ischias und Dartigolles (6) Patientin war nicht nur neuropathisch belastet, sondern litt auch an Migräne und rheumatischen Schmerzen; auch waren die Menses seit der Entwickelung der Tumoren ausgeblieben. Auch bei den Patientinnen von Köttnitz bestanden nervöse Beschwerden; bei einer 65jährigen Frau, die auch an rheumatischen Schmerzen litt, waren im Alter von 27 Jahren zugleich mit dem Aufhören der Menses an den Armen, Beinen und Rumpf symmetrische Lipome zur Entwickelung gelangt und auch bei einer 53jährigen Patientin waren Menopause und Entwickelung symmetrischer Lipome annähernd zusammengefallen. Köttnitz meint daher, dass es sich um eine „Trophoneurose“ handle. Desnos und Potain (7), welche zwar das nervöse Moment nicht ganz zurückweisen wollen, glauben, dass die symmetrischen

Lipome den rheumatischen Ödemen oder Pseudolipomen nahe stehen. Ganz besonders spräche dafür das geradezu plötzliche Auftreten der Tumoren, wie es Potain in einem Falle beobachtete, und die Thatsache, dass sie mitunter auch spontan wieder verschwinden. Da übrigens die mikroskopische Untersuchung in dem Potainschen Falle das Vorhandensein echten Fettgewebes ergab, so kann den Cirkulationssträngen doch nur im Sinne Unnas eine Bedeutung zugemessen werden, dass durch starke Stauung der fetthaltigen Lymphe mehr Bindegewebszellen zur Fettaufspeicherung veranlasst werden; so würden sich dann sowohl die Beziehungen zum Rheumatismus, wie zu nervösen Einflüssen erklären lassen, ohne Zuhilfenahme eines unbewiesenen mystischen trophischen Einflusses der Nerven.

ad. 5. Was das Alter anbetrifft, in dem die Lipome am häufigsten auftreten, so zeigt sich fast immer eine Bevorzugung des mittleren Lebensalters; nach Haferkorn standen die meisten Patienten in einem Alter von 30—50 Jahren, und auch Henningsen fand unter seinen 109 Patienten 81 im Alter von 30—60 Jahren. Stoll fand die grössten Prozentsätze im 3. und 4. Jahrzehnt (23 und 29 %), im 3. bis 5. Jahrzehnt zusammen 67 %, und Künne (21) hält bei den Lipomen der oberen Luftwege, von denen er 50 zusammenstellte, einen Einfluss des Alters für unverkennbar, in dem nur Erwachsene, ja teilweise Leute im höheren Alter betroffen waren. — In Bezug auf das Geschlecht variieren die Angaben; Haferkorn meint, dass bei den solitären Lipomen das weibliche, bei den multiplen das männliche Geschlecht prävaliere, Stoll fand zwar das letztere bei allerdings geringerem Material ebenfalls, die Unterschiede zwischen der Beteiligung der weiblichen und männlichen Patienten bei den solitären Lipomen waren jedoch gering (53,95 und 46,04 %), auch Henningsen fand das weibliche Geschlecht etwas häufiger befallen (67 : 42). Die Unterschiede in den verschiedenen Statistiken liegen z. T. wohl daran, dass sehr verschiedenartiges Material benutzt wurde, so scheint ja nach Steinheil bei den Lipomen der Hände und Finger die männliche Bevölkerung ein bei weitem grösseres Kontingent zu stellen, wie die weibliche, was durch die bei ersteren häufiger vorhandenen Gelegenheitsursachen verständlich würde. Ob bei den multiplen Lipomen wirklich die Männer in erheblich grösserer Anzahl beteiligt sind, müsste wohl auch noch genauer festgestellt werden; bei den symmetrischen Lipomen scheint das jedenfalls nicht der Fall zu sein. Eine Erklärung würde aber vielleicht gegeben werden können durch die Beobachtung Blaschkos über die nur bei den männlichen Mitgliedern einer Familie nachweisbare Heredität.

Über die histiologische Struktur, die Neigung zur Erweichung und Verkalkung — alles Dinge, die schon von Virchow eingehend geschildert

wurden — liegen neuere Beobachtungen nicht vor; nur ein Fall von von Bünau (4) sei hier noch erwähnt, welcher in einem seit 15 Jahren bestehenden gestielten Lipom der Schenkelbeuge dicht unter der Oberfläche mehrere mit öliger Flüssigkeit gefüllte, bis fast wallnussgrosse Höhlen auffand. Da die Wandung der Höhlen nur von unverändertem Fettgewebe oder stellenweise auch nur vom Bindegewebe gebildet war, Nekrosen und Verkalkungen im ganzen Tumor nicht auffindbar waren, so glaubt von Bünau, dass die Höhlen nicht wie gewöhnlich durch partielle Nekrosen, sondern dadurch entstanden, dass durch häufig wiederholte Traumen Fett aus den Zellen ausgedrückt wurde und sich zwischen ihnen ansammelte. —

Eine eigenartige zu den Lipomen in naher Beziehung stehende Neoplasmengruppe bilden die Xanthome. Wenn auch sowohl über histologische Struktur, wie Genese und Ätiologie eine Übereinstimmung der Meinungen bislang nicht erzielt ist, so kann doch kaum ein Zweifel darüber herrschen, dass der Hauptbestandteil der Tumoren fetthaltige Zellen sind. Unna (41) unterscheidet allerdings 2 Formen: a) das Xanthom der Augenlider mit den Unterabteilungen Xanthoma vulgare und Riesenzellenxanthom, und b) das generalisierte Xanthom. Ersteres besteht nach seiner Meinung keineswegs aus Fettzellen, sondern stellt nur einen „xanthomatösen Lymphbahninfarkt“ dar, d. h. die Zellkerne enthaltenden Klumpen sind nicht fetthaltige Zellen, sondern nur Fettausgüsse der Lympfbahnen, in welchen die nakten Kerne der Endothelzellen hineingeraten sind Obgleich ich selbst niemals Gelegenheit gehabt habe, Xanthome zu untersuchen, so kann ich die Unnasche Auffassung doch nicht für richtig halten. Einmal gewinnt er seine Resultate mit Methoden, die keineswegs zuverlässig genannt werden können und zweitens zeigt er durch den Vergleich mit den Leprazellen, dass seine Opposition gegen die Zellnatur der Xanthomzellen seiner Anschauung über die Natur der Leprazellen entspringt. Die Erklärung, wie die Kerne der Endothelzellen in die Fettausgüsse der Lymphbahnen hineingelangen ist durchaus unbefriedigend, da man sonst doch auch irgendwo noch unversehrte ganze Endothelzellen neben kernlosen Fettklumpen liegen sehen müsste. Auch die Thatsache, dass bei Leprösen in den Xantomzellen Bacillenklumpen gefunden werden, ist keineswegs mit der Zellnatur derselben unvereinbar, denn es ist durchaus nicht einzusehen, warum nicht auch Xanthomzellen Bacillen aufnehmen können. Die von Unna selbst zugestandene Thatsache, dass es sich beim Xanthoma generalisatum um eine Wucherung fetthaltiger Zellen handelt, spricht ferner dafür, dass die Abweichungen, die sich wohl sowohl in formeller Hinsicht, wie in chemischer Beziehung nachweisen lassen, nicht prinzipieller Natur sind. Man wird sich deswegen der von Touton (40), Lehzen und Knauss (23), sowie vor allem von Török (38, 39) vertretenen Meinung anschliessen müssen,

dass das Xanthom eine wirkliche Geschwulst ist, die durch eine Proliferation von embryonalen Fettzellen entsteht. Dabei ist es gleich, ob man wie Touton und Knauss diese embryonalen Fettzellen als Lymphendothelien bezeichnet, oder wie Hallopeau (15) und Török schlechthin von embryonalen Fettzellen spricht. Auch darin besteht bei den meisten Autoren Einigkeit, dass der auffallende Fettgehalt der Zellen nicht von degenerativen Vorgängen herrührt. Török führt zum Beweise dafür, dass die Xanthomzellen identisch mit in Entwickelung begriffenen Fettzellen sind, noch folgendes an: 1. Finden sich im entwickelten Fettgewebe Zellen, die grosse Ähnlichkeit mit den Xanthomzellen haben, 2. ist die Lagerung der Xanthomzellen um die Gefässe herum und in der Adventitia der Gefässe selbst durchaus übereinstimmend mit den von Flemmings adventitiellen Fettzellen, den normalen Vorstadien der ausgebildeten Fettgewebszellen. Auch eine besondere Abart, das Riesenzellenxanthom anzunehmen, deswegen weil mitunter, wie zuerst Touton gesehen und auch Unna angiebt, mehrkernige Riesenzellen im Xanthom vorkommen, ist nicht begründet; besonders ist Unnas Ansicht, dass das Riesenzellenxanthom einer durchaus anderen Gattung von Geschwülsten angehöre und wahrscheinlich zu den lokalen Infektionsgeschwülsten gerechnet werden müsse, völlig unbewiesen. Das Auftreten der Riesenzellen, in denen die Kerne im regelmässigen Kreis um ein trübes Centrum gestellt sind, welcher selbst noch von einem breiten Protoplasmarande umgeben ist, beweist selbstverständlich nichts für eine infektiöse Entstehung, während die gleiche Lokalisation und die Übereinstimmung der klinischen Erscheinungen für die Zusammengehörigkeit mit dem Xanthoma vulgare spricht. Auch ein besonderes elastisches Xanthom, über das bisher nun zwei Beobachtungen von Balzer und Chauffard vorliegen, anzuerkennen, hält Török für unnötig, da die Unterschiede — Degeneration der die Hauptmasse der Geschwulst darstellenden elastischen Fasern und geringe Anzahl der Xanthomzellen — nicht prinzipieller Natur sind. — Er unterscheidet daher nur zwei Formen: das vulgäre und das diabetische Xanthom. —

Wenn auch der Lieblingssitz des vulgären Xanthoms die Augenlider sind, so ist doch stets eine derartige Vorliebe zur Multiplizität und Generalisierung vorhanden, dass es nicht angeht, mit Unna das generalisierte Xanthom als eine besondere Geschwulstart von der vulgären abzutrennen. Vor allem begann auch in den meisten Fällen von generalisiertem Xanthom die Erkrankung an den Augenlidern (Lehzen, Stout (35) u. a.). Für die Auffassung, dass die Xanthome auf eine primäre Entwickelungsstörung zu beziehen sind, sprechen nun vor allem die Beobachtungen über das Xanthome juvénile und familial. Thibierge (36), Feulard (10), Török (38, 39) haben mehrere derartige Fälle berichtet, aber auch in den Fällen von

Lehzen und Knauss konnte beobachtet werden, dass in derselben Familie noch eine etwas jüngere (9 jährige) Schwester von der gleichen Erkrankung befallen war. In Feulards Fall' handelte es sich um ein 12 jähriges Mädchen, bei dem die gelben, erbsengrossen Geschwülstchen an der Rückenfläche beider Hände sassen; im Falle von Thibierge wurden multiple, sehr ausgedehnte Tumoren bei 2 Brüdern beobachtet, von denen der eine im 8., der andere im 14. Lebensjahre von der Krankheit befallen wurde. Thibierge glaubt, dass bei genauerer Aufstellung der Anamnese das Familienxanthom noch viel häufiger zur ärztlichen Kenntnis gelangen würde. Wenn schon Hallopeau, wie oben kurz bemerkt, die Xanthombildung auf die Wucherung embryonaler Fettzellen zurückführen will und dafür sowohl histologische, wie klinische Gründe anführt, so geschieht das in noch höherem Grade von Török, dem wir besonders genaue Untersuchungen verdanken. Er betont neben dem Vorkommen des Xanthoms bei mehreren Mitgliedern derselben Generation einer Familie noch die nachweisbare Heredität und giebt den Stammbaum mehrerer Familien, um diese Heredität nachzuweisen. Ferner führt er das gleichzeitige Vorkommen anderer kongenitaler Erkrankungen, besonders von Naevis und Teleangiectasien an. Nach ihm handelt es sich lediglich um eine Vermehrung der Zahl der fixen Bindegewebszellen, die sich in Fettzellen umwandeln, ohne dass Entzündungs- oder Degenerationsvorgänge in Erscheinung träten. Freilich ist das ursächliche Moment der Disposition zur Fettumwandlung noch unbekannt; jedenfalls handelt es sich aber um eine allgemeine Disposition, da das Vorkommen innerer Xanthome mehrfach auch durch die Sektion festgestellt ist, so im Kehlkopf, den Bronchien, auf dem Endokard (Knauss) und an der Milzkapsel. Zweifelhaft muss es aber noch erscheinen, ob auch in der Leber Xanthome vorkommen, wie vielfach — und auch von Török — angenommen wird und besonders ob der häufig bei Xanthompatienten vorhandene Ikterus auf eine Kompression der Gallengänge durch Leberxanthome zu beziehen ist. Eine von William Frank Smith gemachte Beobachtung, der in der perkutorisch vergrösserten Leber Knoten fühlen konnte, ist nicht beweisend, da die histologische Untersuchung fehlte, und in anderen Fällen ist es zweifelhaft, ob es sich nicht nur um Fettinfiltration der Leberzellen gehandelt hat.

Von diesen eigenartigen, multiplen Tumoren, die in ihrem eigentlichen Wesen immer noch nicht völlig aufgeklärt sind, unterscheidet sich nun wesentlich das Xanthoma diabeticorum. Johnston (18) hat dafür klinische Gründe angeführt; besonders das plötzliche Auftreten der Efflorescenzen, ihre Festigkeit, das Freibleiben von Gesicht und Augenlidern sowie die rapide Involution der Neubildungen. Török hat dazu noch einige histologische Gründe angeführt; es soll sich nämlich bei dem bei Diabe-

tikern auftretenden Xanthomen um einen entzündlichen Prozess handeln, der mit einer Rundzelleninfiltration beginnt und mit fettiger Degeneration endet. Freilich haben nicht alle diese Unterscheidungsmerkmale gleichen Wert und Unna hat deswegen auch das Xanthoma diabeticorum mit dem vulgären identifiziert. Sicher scheint es, dass das rasche Verschwinden auch bei Xanthomen vorkommt, die unabhängig von Diabetes entstehen; wie ein Fall von Hutchinson (15) beweist. — Dagegen scheinen mir die von Török angegebenen histologischen Differenzen, sowie die Thatsache, dass das Xanthoma diabeticorum vornehmlich bei älteren Personen beobachtet wurde, für eine prinzipielle Verschiedenheit zu sprechen. Doch muss man zugeben, dass mangels einer genügenden Klarheit über die Entstehung des Xanthoms überhaupt, die Ansichten noch geteilt sein dürfen. —

3. Myxome.

Litteratur.

1. **Berthenson**, Contribution au diagnostic des tumeurs cardiaques primitives. Myxome de l'oreillette gauche. Archives de méd. expériment. et d'anatomie pathol. 1893. p. 386.
2. **Czapek**, Zur pathologischen Anatomie der primären Herzgeschwülste. Prag. med. Wochenschrift. 1891. Nr. 39 u. 40.
3. **Jürgens**, Zur Kasuistik der primären Herzgeschwülste. Berliner klin. Wochenschrift. 1891. Nr. 42.
4. **Kickhefel**, Zur Histologie und zur systematischen Stellung der schleimigen oder gallertigen Gewebe des Menschen. Virchows Archiv. Bd. 129. S. 450.
5. **Köster**, Sitzungsberichte der niederrheinischen Gesellschaft f. Natur- u. Heilkunde. 1881.
6. **Marchand**, Primäres Myxom des linken Vorhofes; ältere Embolie des linken, frische Embolie der rechten Arteria fossae Sylvii. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 1.
7. **Orth**, Über Schleim und Schleimgeschwülste mit besonderer Berücksichtigung der Blasenmole. Nachrichten von der königl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen. Mathemat.-physikal. Klasse. 1895. Heft 2. S. 166.
8. **Robin**, Note sur un cas de myxome du coeur. Archiv de méd. expériment. etc. 1893. S. 802.
9. **Salzer**, Myxoma lipomatodes capsul. adipos. renis. Wien. klin. Wochenschrift. 1888. Nr. 8—10.
10. **Thoma**, Lehrbuch. Myxome.

Über die Stellung der Myxome im onkologischen Systeme sind die Ansichten immer noch geteilt. In den meisten Lehrbüchern werden sie als selbständige Neubildungen aufgefasst und Thoma (10) betrachtet sie sogar als in gewissem Sinne heteroplastische Bildungen, weil sie sich von einem Muttergewebe entwickeln, welches beim Erwachsenen nicht Schleimgewebe ist. Diese Auffassung würde aber nur begründet sein, wenn dem Schleimgewebe die Stellung eines besonderen Gewebes zukäme. Das ist bekanntlich besonders von Köster (5) bestritten worden. Nach ihm ist es völlig identisch mit lockerem oder aufgequollenem Bindegewebe, dessen Mucingehalt nur durch Zutritt von Serum gequollen ist. Das sogenannte

Schleimgewebe entsteht somit durch eine ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes oder Fettgewebes, wobei die Zellen des letzteren ihren Fettgehalt einbüssen. Es sind also wesentlich Cirkulationsstörungen, welche die Umwandlungen festeren Bindegewebes in Schleimgewebe bewirken. Die Myxome sind weiter nichts, als ödematöse Fibrome oder Lipome, und ihre Häufigkeit erklärt sich dadurch, dass die dünnwandigen Gefässe der Geschwülste eine grössere Durchlässigkeit für flüssige Bestandteile besitzen. Auch Kickhefel (4) ist der Ansicht, dass das Schleimgewebe nur eine besondere Modifikation anderer Gewebsarten ist; es ist weder morphologisch noch histogenetisch eine Einheit, sondern alle Bindegewebssubstanzen, aber auch Muskel und Nervengewebe können in einen Status mucosus versetzt werden. Aber die Ursachen des Schleimigwerdens der Gewebe sind nach ihm ganz andere, wie Köster annimmt. Auf die Grawitzsche Schlummerzellenlehre gestützt, meint er nachweisen zu können, dass das Schleimgewebe durch ein „Einschlummern" des Zellprotoplasmas entsteht, das Schleimgewebe ist sowohl Vorstufe von Fettgewebe, wie von Bindegewebe; beide Gewebsarten können aber wiederum in Schleimgewebe übergehen, indem ihre Fasern erwachen, sich in Saftspalten umbilden oder sich in körnige bezw. schleimige Grundsubstanz umbilden. Bei dem Ödema des Bindegewebes dagegen handelt es sich nicht um einen Übergang von Zellen in mucinöse Grundsubstanz, sondern um ein Erwachen von Kernen und Zellen und einen Untergang derselben durch Auflösung in Ödemwasser. Es ist unmöglich, hier die Verfehltheit der ganzen Schlummerzellenlehre uud ihre durch willkürliche und phantastische Deutungen ermöglichte Übertragung auf die Entwickelung des Schleimgewebes nachzuweisen — es ist hier nur von prinzipieller Wichtigkeit, festzustellen, dass auch nach diesen Untersuchungen Schleimgewebe nur eine Modifikation verschiedener Gewebe ist und 1. als embryonale Vorstufe von Fett- und Bindegewebe, 2. als eine bei atropischen und degenerativen Vorgängen eintretende Veränderung von Bindegewebssubstanzen vorkommt. Danach kann man auch die eigentlichen Myxome einteilen. Für einen grossen Teil derselben ist nach meinen Untersuchungen, die z. T. auch mit Benutzung der neueren Methoden der Schleimfärbung vorgenommen wurden, die Köstersche Anschauung entschieden gerechtfertigt; ödematöses Bindegewebe ist fast immer verhältnismässig reich an Schleim und die von Kickhefel angegebenen Unterschiede sind nicht greifbare, mikroskopisch nachweisbare Dinge, sondern subjektive Deutungen und Ausführungen wunderlicher Ideen. Ganz besonders die oft als Myxome bezeichneten Polypen der Schleimhäute, besonders der Nase, in denen man ganz typische Sternzellen auffinden kann, sind nichts als ödematöse Fibrome. Allerdings hat Orth (8), der auch neuere Färbungsmethoden (Thionin)

zum Nachweis des Schleims benutzte, angegeben, dass die ödematösen Bindegewebsgeschwülste kein Mucin enthalten und deswegen auch die Aufstellung einer besonderen Neoplasmengruppe, der Myxome, für gerechtfertigt erklärt. Ich muss aber trotzdem daran festhalten, dass man unter den verschiedensten Bedingungen im ödematösen Bindegewebe tinktoriell und mikrochemisch Mucin nachweisen kann. Woran es liegt, dass man es auch wieder unter scheinbar gleichen Bedingungen vermisst, vermag ich allerdings nicht anzugeben. Ebenso sind auch manche Myxome des Herzens und der Niere lediglich umgewandelte Fibrome oder Lipome, in denen durch eine in Folge lokaler oder allgemeiner Ursachen eintretende Cirkulationsstörung die ödematöse Durchtränkung veranlasst wurde. So deutet auch Czapek (2) seine beiden Fälle von Myxomen des Herzens, von denen der in der Wand des linken Ventrikels sitzende vom subepikardialen Fettgewebe, der andere auf dem Papillarmuskal liegende vom subendokardialen Bindegewebe ausgegangen war. Und auch in dem Fall von Jürgens (3) Fibromyxom des linken Vorhofs muss die partielle myxomatöse Umwandlung auf lokale Ursachen bezogen werden. Das gleiche ist wohl auch der Fall in den 3 Fällen von Myxolipomen der Niere, welche Salzer (9) beschreibt, und die er von der Fettkapsel der Niere ableitet. Doch genügen hier die anatomischen Daten nicht zu einem sicheren Urteil. Zweifelhafter ist das in den Fällen von Myxomen des Herzens, welche Berthenson (1), Robin (7) und Marchand (6) beschrieben haben. Namentlich in dem letzteren Falle ist es wohl möglich, dass es sich um einen kongenital angelegten Tumor gehandelt hat. Hierfür würde wenigstens die grössere Selbständigkeit und Proliferationsfähigkeit desselben sprechen. Marchand fand nämlich mehrfach Geschwulstembolien, besonders in der rechten Art. fossae Sylvii und der linken Art. cerebr. post.; die in letzteren Gefässen liegenden Geschwulstmassen bildeten ein so langes cylindrisches Gewebsstück, dass es wahrscheinlich ist, dass sie durch Wachstum aus einem kleineren Embolus entstanden sind; noch auffallender war es, dass in der Art. fossa Sylvii dort, wo ebenfalls Geschwulstmassen lagen, in der Wand des aneurysmatisch erweiterten Gefässes, eine Knochenplatte lag. Will man auch diese mit der Verschleppung des Geschwulstmaterials in Zusammenhang bringen, so wird es noch wahrscheinlicher, dass wir es hierbei mit embryonalem Gewebe zu thun haben.

In Bezug auf regressive Metamorphosen, sowie über das Myxom der Chorionzotten liegen neuere Beobachtungen von allgemein pathologischem Interesse nicht vor, da die eingehende Arbeit von Marchand über den Bau der Traubenmole erst im nächsten Jahrgang eingehendere Besprechung finden kann. Nur soviel sei hier bemerkt, dass sowohl nach Mar-

chands, wie Orths Untersuchungen die Traubenmole nicht mehr als Myxom des Chorions bezeichnet werden darf.

4. Enchondrome.

Litteratur.

1. von Dombrowski, Onkologische Beiträge. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 32. S. 377. 1891. 1. Chondroendotheliom der Haut.
2. Hanau, Verhandl. der Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 64. Versamml. Bd. II. 1892. Leipzig. C. W. Vogel. S. 161.
3. Kast und von Recklinghausen, Ein Fall von Enchondrom mit ungewöhnlicher Multiplikation. Virch. Arch. Bd. 118. S. 1.
3a. Mohr, Über das Enchondrom des Hodens. Beitr. z. klin. Chir. Bd. XII. S. 333.
4. Putelli, Über Knorpelgeschwülste des Larynx. Wien. med. Jahrbücher. Neue Folge. Bd. III. S. 351. 1889.
5. Steiner-Ribbert, Über die Ecchondrosis physalifora spthenooccipitalis. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 457.
6. Steudel, Multiple Enchondrome der Knochen mit venösen Angiomen der Weichteile. Beitr. zur klin. Chirurgie. Bd. 8. S. 503. 1892.
7. Virchow, Über multiple Exostosen. Verhandl. der Gesellschaft deutscher Naturf. u. Ärzte. 64. Versamml. Bd. II. S. 159.
8. Zeroni, Beitrag zur Kenntnis der Entstehung und Entwickelung des Enchondroms der Knochen. Arbeiten aus dem patholog. Institut in Göttingen. Berlin 1893. S. 176.

Unter den Enchondromen haben seit längerer Zeit diejenigen das Hauptinteresse in Anspruch genommen, welche sich in Geweben vorfinden, die normalerweise keinen Knorpel enthalten; denn in der That sind solche Fälle von besonderem Interesse für die Geschwulsttheorie. Speziell bei den Enchondromen der Knochen stehen sich die Meinungen insofern scharf gegenüber, als die einen die Tumoren als embryonale (kongenital angelegte), die anderen als erworbene betrachten. Besonders Virchow (7) hat die Ansicht aufgestellt, dass die Chondrome der Knochen in der Mehrzahl der Fälle, nicht embryonalen Ursprungs sind; im Gegenteil entstehen sie aus wachsendem Knorpel in der extrauterinen Zeit, häufig erst gegen die Pubertätszeit; und dasselbe gilt für die cartaliginösen Exostosen. Bei der Entstehung spielen Störungen in der Ossifikation, vor allem die Rachitis, eine grosse Rolle. Bei der unregelmässigen Verknöcherung bleiben Teile des wachsenden Knorpels hinter der Ossifikationslinie, welche ihre knorpelige Beschaffenheit behalten und später in ein hyperplastisches Wachstum geraten; liegen die Knorpelinseln central in der Spongiosa, so werden daraus Enchondrome, liegen sie dagegen peripherisch in der Compacta, so entstehen Ecchondrosen, aus denen weiter Exostosen sich bilden können. Ein ausgezeichnetes Beispiel für seine Ansicht konnte Virchow zugleich demonstrieren an dem Skelett eines ca. 20jährigen Mädchens, welches in der Jugend rachitisch gewesen war, und an dessen Skelett sich eine ungewöhn-

liche Menge knorpliger Exostosen und ein grosses Chondrom in der rechten Crista ossis ilei vorfanden. In der Diskussion erwähnte Hanau (2) einen Fall von multiplen Exostosen in der Tibia, dem Femur und den Fusswurzelknochen eines 40—50jährigen Mannes, wo wahrscheinlich eine ähnliche Ätiologie bestand. Auch Kast und v. Recklinghausen (3) glauben, dass in ihrem Falle, bei dem vorausgegangene Rachitis nicht nachweisbar war, Ossifikationsstörungen zur Zeit der Wachstumsperiode ätiologisch von Bedeutung gewesen sind. In dem Falle waren zunächst im Alter von 3—4 Jahren knotige Verdickungen an sämtlichen Fingern der rechten Hand aufgetreten, im 10. Jahre hatten sich dann noch an den Fingern der andern Hand und den Zehen weitere Tumoren entwickelt, die bis zum 15.—16. Jahre langsam, bis zum 22. Jahre rascher wuchsen, worauf Stillstand eintrat. In der Haut über den Geschwülsten waren die Venen dilatiert, und ausserdem fanden sich auch noch multiple venöse Angiome an anderen Stellen; bei der genaueren Untersuchung der Hand liessen sich noch äusserst zahlreiche venöse Angiome nachweisen, die in ihrem ganzen Verhalten als passive Dilatationen erschienen, deren „eigentliche Grundbedingung in einem mangelhaften Wachstum der Gefässwandungen und in einer Schwäche derselben gegenüber der vom Blutstrom ausgeübten Belastung zu suchen wäre.“ v. Recklinghausen meint daher, dass diese primäre vaskuläre Störung die Ursache der Ossifikationstörung und somit der Enchondrombildung gewesen ist. In einem äusserst ähnlichen, von Steudel (6) beschriebenen Fall, wo ebenfalls die Enchondrombildung mit dem Knochenwachstum im innigsten Zusammenhang stand, glaubt allerdings Steudel den Zusammenhang zwischen Enchondrom- und Angiombildung umgekehrt deuten zu müssen, dahingehend, dass die Angiome infolge des stärkeren Wachstums einzelner Enchondrome entstanden. Ob in diesem Falle eine rachitische Ossifikationsstörung Ursache der Geschwulstbildung war, konnte nicht sicher festgestellt werden. Die anamnestische Angabe, dass der Patient erst nach Ablauf des 2. Lebensjahres laufen lernte, sowie die auch am Thorax vorgefundenen Verkrümmungen konnten jedenfalls dafür sprechen. Eine sehr gute Bestätigung der früheren und neueren Beobachtungen Virchows liefert dagegen der Fall von Zeroni (8), welcher in dem Femur eines rachitischen Kindes innerhalb der Markhöhle ein kirschkerngrosses und ein noch etwas kleineres hyalines Enchondrom vorfand, das vom Rande aus zu verknöchern begann. Zeroni stimmt mit Virchow darin überein, dass solche Tumoren von Knorpelzellennestern ausgehen, die bei der rachitischen Wachstumsstörung häufig stehen bleiben können und glaubt, dass bei genauerer Untersuchung derartige Wucherungen übrig gebliebener Knorpelinseln häufiger zur Beobachtung gelangen werden.

Während somit die eben besprochenen Arbeiten den Beweis liefern, dass die multiplen Enchondrome ohne embryonale Anlage erklärt werden können, zeigen die neuesten Untersuchungen Steiners und Ribberts (5), dass die Ecchondrosis physalifora aus Chordaresten entsteht, also embryonalen Ursprungs ist, wobei möglicherweise eine Keimverlagerung noch eine Rolle spielt, da die Ecchondrosis stets unter der Dura des Clivus entsteht, während man den Chordarest central in der Knorpelfuge erwarten müsste. — Dass auch die seltenen Chondrome der Haut auf eine Keimverlagerung zurückzuführen sind, ist sehr wahrscheinlich, wird aber immerhin noch bestritten. Unna (Histopathologie) beschreibt ein derartiges subkutanes hyalines Enchondrom der Oberlippe, in dessen Peripherie sich Schleimdrüsen befanden und leitet es von einem versprengten Keim ab, was ja auch gerade bei der besonderen Lokalisierung äusserst wahrscheinlich ist. von Dombrowski (1) glaubt dagegen ein Chondroendotheliom der rechten Ohrmuschel einer 52jährigen Frau, welches seit der Jugend bestand, auf eine metaplastische Umwandlung von Blut- und Lymphgefässendothelien in Knorpelzellen zurückführen zu können. Die Geschwulst bestand aus einzelnen Läppchen, welche mikroskopisch Blutgefässhöhlen entsprachen, die zum Teil echtes Knorpelgewebe enthielten; es sollen nun Übergangsbilder zwischen den anfangs epithelartige Zelllagen bildenden Endothelien und den Knorpelzellen die Metaplasie von Endothelzellen in Knorpelzellen beweisen. — Wenn schon aus allgemein pathologischen Gründen diese Ansicht zurückgewiesen werden muss, so ist sie auch für den einzelnen Fall hier keineswegs auch nur einigermassen wahrscheinlich gemacht, da die beschriebenen Bilder viel besser und einfacher dahin gedeutet werden müssen, dass an Knorpelinseln stärkere Blutgefässneubildung stattgefunden hat. Es würde also auch dieser Fall auf eine Verlagerung von Knorpelsubstanz zurückgeführt werden müssen. — Ebenfalls zu den embryonal angelegten Enchondromen gehören diejenigen des Hodens, welche aber als reine Enchondrome sehr selten sind. Mohr (3a), der selbst einen derartigen Fall beschrieb, hat ausserdem nur noch 11 Fälle aus der Litteratur zusammenstellen können.

Was nun die eigentlichen hyperplastischen Enchondrome anbetrifft, so sind Beobachtungen von prinzipieller Wichtigkeit in neuerer Zeit nicht gemacht. Nur Putellis (4) Angabe über die Enchondrome des Kehlkopfs seien noch kurz erwähnt, da es sich bei den acht Fällen echter Enchondrome, die Putelli aus der Litteratur und eigener Beobachtung zusammenstellen konnte, stets um Männer zwischen dem 38. und 62. Lebensjahre handelte. Die Ätiologie blieb dunkel; aber das Alter spricht wohl nicht gerade dafür, dass kongenitale Anlage bedeutungsvoll war.

5. Osteome.

Litteratur.

1. Chiari, Zur Lehre von den multiplen Exostosen. Prag. med. Wochenschr. 1892. Nr. 35.
2. Griffith, Hereditäre multiple Exostosenbildung. Transactions of the pathological Society of London. Bd. 45.
3. Heymann, Ein Beitrag zur Heredität seltener Geschwulstformen — multiple cartilaginöse Exostosen. Virchows Arch. Bd. 104. S. 145.
4. Karewski, Multiple Exostosen am Schädel und Gesicht mit halbseitiger Gesichtsatrophie. Deutsch. med. Wochenschr. 1891. Nr. 48.

4a. Mischaikoff, Über Knochenbildung in der Trachealschleimhaut. Dissertation. Zürich 1894.

5. Nakel, Ein Fall von rechtsseitigem Stirnhöhlenosteom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 33. 1892.
6. Reinecke, Über die Erblichkeit der multiplen Wachstumsexostosen. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 7. S. 657. 1891.
7. Ribbert, Entstehung der Geschwülste. Deutsch. med. Wochenschr. 1895.
8. Rubinstein, Ein Fall von multiplen Exostosen mit Wachstumsstörung der Knochen. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 28. Nr. 32. 1891.
9. Virchow, Multiple Exostosen. Verhandl. der Gesellsch. Schles. Naturf. u. Ärzte. Bd. II. Leipzig 1892.
10. Zanda, Über die Entwickelung der Osteome der Arachnoidea spinalis. Zieglers Beiträge. Bd. V. 1890.

Den multiplen Enchondromen schliessen sich die multiplen Exostosen direkt dadurch an, dass sie vielfach aus multiplen Enchondromen hervorgegangen sind oder wenigstens eine knorpelige Anlage besitzen; auch lässt sich bei ihnen gleichfalls die Koincidenz mit Wachstumsstörungen des Knochens nachweisen. So gehören denn auch die Fälle von Chiari (1) — Hunderte von Exostosen des Skeletts bei einem 19jährigen Mädchen neben Riesenzellensarkom — Rubinstein (8) und Virchow (9) mehr in das vorige Kapitel hinein. Der Fall von Karewski (4), wo die Exostosen bei einem 13jährigen Mädchen nur an den Schädel- und Gesichtsknochen und im Gehörgang vorhanden waren, besitzt zwar insofern besonderes Interesse, als am Rumpfskelett Spuren alter Rachitis nachweisbar waren; ob seine Entstehung aber in gleicher Weise gedeutet werden darf, wie die der von den Epiphysen der Röhrenknochen ausgehenden Exostosen, muss doch noch dahingestellt bleiben, da die Entwickelung der Schädelknochen eine durchaus abweichende ist. — Für eine andere Reihe von Exostosenbildungen konnte nun aber deutlich ein hereditärer Einfluss nachgewiesen werden, so dass man die Frage aufwerfen muss, ob solche Fälle nicht doch im Sinne der Cohnheimschen Hypothese Verwertung verdienen. Zuerst hat Heymann (3) einen Fall beschrieben, wo bei einer Familie acht Personen

dreier aufeinander liegender Generationen in frühester Jugend von multiplen Exostosen befallen wurden und zwar vorwiegend die männlichen Mitglieder. Griffith (2) beobachtete bei einem 31jährigen Manne multiple Exostosen des Femur und stellte fest, dass ein Bruder, sowie der Vater und Grossvater desselben an der gleichen Erkrankung litten. Reinecke (6) hat aus der Litteratur 36 Fälle zusammengestellt, bei denen die erbliche Anlage der multiplen Exostosen nachweisbar war und zwar konnte die Heredität 1mal bis in die fünfte, 2mal bis in die vierte, 15mal in die dritte und 12mal bis in die zweite Generation zurückverfolgt werden. Reinecke glaubt, dass hierdurch die Annahme von der rachitischen Entstehung der Exostosen widerlegt würde. Virchow (9) hat nun allerdings dagegen eingewendet, dass die Erblichkeit nicht den Begriff des Angeborenen in sich schliesst und dass auch erbliche Störungen oft erst im späteren Leben hervortreten. Aber, wenn man auch zugeben muss, dass die Beobachtungen über die Vererbung von Exostosen nicht im stande sind, die positiven Befunde über den Einfluss rachitischer Knochenwachstumsstörungen zu negieren, so ist doch andererseits auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse über das Wesen der Vererbung anzunehmen, dass nur solche Störungen vererbbar sind, die bereits im Keime angelegt waren. Wir würden deswegen zu der Überzeugung kommen müssen, dass die erblichen multiplen Exostosen kongenitalen Ursprungs sind, wenn man nicht etwa das Vorkommen in einer und derselben Familie für etwas Zufälliges halten will, was durch gleiche äussere Ursachen veranlasst wäre. Dagegen spricht aber die Art der Vererbung, ihre relative Häufigkeit und die Thatsache, dass durchaus nicht immer in diesen Fällen Rachitis nachweisbar war. Man wird also in der That die erblichen Exostosen von den durch Rachitis erworbenen abtrennen müssen. — Zu den kongenital angelegten Osteomen gehören nach Ribbert (7) auch die multiplen Osteome der Trachealschleimhaut, wie sie Mischaikoff (4a) beschrieben hat. Hier fand man nämlich die Osteome nicht in knöcherner oder knorpeliger Verbindung mit den Trachealringen, sondern sie erschienen allein oder im Zusammenhang mit Knorpelinseln, eingesprengt in bindegewebige Züge, die vom Periost in die Schleimhaut ausstrahlten. Ribbert glaubt daher, dass diese Tumoren aus einer abnormen Anlage des die Trachealringe bildenden Gewebes hervorgehen. — Für andere heteroplastische Osteome, wie die der Arachnoidea spiralis, ist eine andere Erklärung leicht verständlich, wie sie Zanda (10) durch seine Untersuchungen gegeben hat. Hier beginnt die Tumorbildung mit einer Wucherung des arachnoidealen Bindegewebes und erst wenn diese neuen Gewebszüge mit der Dura mater verwachsen sind, beginnt von dieser her, welche ja die Rolle vom Periost besitzt, die Bildung von Knochengewebe. Es handelt sich hier also auch nicht einmal um eine Metaplasie,

sondern um einen Vorgang, der mehr in das Gebiet chronisch entzündlicher Prozesse hineingehört.

6. Myome.

Litteratur.

a) Rhabdomyome.

1. Girode, Présence de fibres musculaires striées dans une paroie utérine. Comptes rendus. 12. 11. 1892.
2. Hanau, Demonstrationen. Gesellschaft der Ärzte in Zürich. Sitzung vom 24. Juli 1892. Schweizer Correspondenzblatt. 1893. S. 232.
3. Ribbert, Beiträge zur Kenntnis der Rhabdomyome. Virch. Arch. Bd. 130. S. 249.
4. Rieder, Über eine seltene Geschwulstbildung des Herzens. Jahrb. des Hamburger Stadtkrankenhauses. Bd. I. 1890. Bei Vogel.
5. Wolfensberger, Über ein Rhabdomyom der Speiseröhre. Zieglers Beitr. Bd. 14.
6. Zenker, Über ein Rhabdomyosarkom der Orbita. Virch. Archiv. Bd. 120.

Das Vorkommen von Rhabdomyomen oder Rhabdomyosarkomen hat stets Gelegenheit gegeben, die Frage aufzuwerfen, ob es sich um metaplastische oder kongenital angelegte Neubildungen handelt, um so mehr, als sie meistens in Organen gefunden werden, die quergestreifte Muskulatur nicht, wohl aber glatte Muskulatur besitzen. Ribbert war thatsächlich auch früher bei der Beschreibung eines Rhabdomyosarkoms zu der Ansicht gekommen, dass es sich um eine metaplastische Neubildung handle; auf Grund umfassender Untersuchungen ist er jedoch neuerdings (3) von dieser Auffassung zurückgekommen und hat vielmehr selbst die Momente zusammengestellt, welche für eine kongenitale Anlage der Tumoren sprechen. Er hat dabei besonders hervorgehoben, dass 1. die quergestreiften Muskeln dieser Neubildungen sowohl in ihren histologischen Eigentümlichkeiten, wie in ihrem Wachstum die Verhältnisse des embryonalen Muskelgewebes in allen wichtigen Punkten wiederholen und 2. die Tumoren meist angeboren vorkommen oder wenigstens in früherer Lebenszeit sich entwickeln und 3. häufig auch noch andere Gewebsteile wie Knorpel und epitheliale Gebilde in ihnen vorkommen. Noch eingehender hat Wolfensberger (5) die Gründe erörtert, welche für die kongenitale Natur der Rhabdomyome sprechen. Er untersuchte ein von Hanau (2) seciertes Rhabdomyosarkom des Ösophagus, welches nicht nur als bisher einziges Beispiel eines Rhabdomyoms der Speiseröhre, sondern auch deswegen von besonderem Interesse war, weil es bei einem 75jährigen Mann gefunden wurde. Hier werden zunächst alle die Gründe ausführlich angeführt, welche gegen eine Metaplasie sprechen, vor allem aber auch überzeugend nachgewiesen, dass die angeblichen Übergangsbilder besser in der Weise gedeutet werden, dass infolge der Infiltration mit Tumorzellen glatte und

quergestreifte Muskelelemente durch einander gelagert wurden. Weiter macht Wolfensberger darauf aufmerksam, dass die Rhabdomyome bestimmte Lokalitäten bevorzugen und zwar solche, bei denen kompliziertere entwickelungsgeschichtliche Verhältnisse vorliegen. Unter 63 Fällen kamen nicht weniger wie 38 auf das Urogenitalsystem und seine Umgebung, 7 auf die Halsgegend, 4 auf Orbita und Umgegend. Hanau weist darauf hin, dass der Urogenitaltraktus durch Verschmelzung zweier Anlagen entsteht und dass bei diesen Kompositionen besonders leicht ein fremder Keim mit eingeschlossen werden kann, wodurch sich die Lokalisation der Tumoren erklären würde. — Dass auch bei den homologen Rhabdomyomen des Myokards es sich um eine embryonale Anlage handelt, ist schon früher durch Kolisko nachgewiesen worden, welcher zeigen konnte, dass die entsprechenden Geschwülste in Form und Anordnung der Zellen genau mit dem Bilde übereinstimmen, welches das Herzfleisch eines ca. 4 Wochen alten Embryos darbot. Der Fall von Rieder (4), bei dem es sich um einen Tumor an der vorderen Wand des Conus arteriosus dexter. bei einer 24jährigen Frau handelte, bot sogar geradezu die Verhältnisse einer kongenitalen Missbildung dar, eine wahre Herzstenose, wie Weigert es bezeichnete, die mikroskopisch den Bau des Rhabdomyoms zeigte. — Dass auch die Uterusrhabdomyome, von denen auch Hanau einen Fall beobachtete, kongenitalen Ursprungs sind, ist durch die Beobachtung Girodes (1) äusserst wahrscheinlich geworden, welcher in dem Uterus einer 24jährigen Wöchnerin an der hinteren Wand des Fundus eine reichliche Menge quergestreifter Muskelfasern entdeckte. — Was Einzelheiten der in Frage stehenden Tumoren anbetrifft, so sei hier nur erwähnt, dass die spindeligen Zellen, welche von vielen Beobachtern für Sarkomzellen gehalten werden, nach Ribbert (3), Hanau (2), Wolfensberger (5) nicht anderes als junge Muskelfasern sind und dass der von früheren Autoren (Marchand, Arnold) nachgewiesene Gehalt der Muskelfasern an Glykogen nicht immer bestätigt werden konnte (Ribbert), was aber zum Teil an der Härtung gelegen haben mag; doch mögen auch andere hyaline Einlagerungen in den embryonalen Muskelfasern vorkommen. —

b) Leiomyome.

Litteratur.

1. **Arnaud**, Deux cas de polypes du larynx à répétition — Myome. Annales de la policlin. de Bordeaux. Juli 1890.
2. **Breus**, Über wahre epithelführende Cystenbildung in Uterusmyomen. Leipzig und Wien bei Franz Deuticke. 1893.
3. **Büttner**, Ein Fall von Myom der weibl. Urethra. Zeitschr. f. Geburtshilfe. Bd. 28. S. 136. 1894.
4. **Gottschalk**, Über die Histogenese und Ätiologie der Uterusmyome. Arch. f. Gynäkol. Bd. 43. S. 534. 1893.

5. Hauser, Über das Vorkommen von Drüsenschläuchen in einem Fibromyom des Uterus. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 10.
6. Hess, Ein Fall von multiplen Dermatomyomen an der Nase. Virch. Arch. Bd. 120. S. 321. 1890.
7. Jadassohn, Zur Kenntnis der multiplen Myome der Haut. Ebenda. Bd. 121. S. 88. 1890.
8. Kunze, Zur Kasuistik der Myome des Magens. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 40. S. 573. 1890.
9. Prochownik, Zur Ätiologie der Fibromyome. Deutsche med. Wochenschr. Bd. 28. Nr. 7. 1892.
10. v. Recklinghausen, Über Adenocysten der Uterustumoren und Überreste des Wolfschen Organs. Sitzung des med. naturwissenschaftl. Vereins in Strassburg. 19. März 1893. Deutsch. med. Wochensch. 1893. S. 825.
11. Reich, Über die Mastzellen in Uterusmyomen. Arbeiten aus dem patholog. Institut in Göttingen. 1893. S. 216.
12. Ribbert, Entstehung der Geschwülste. 1895. Sonderabdruck. S. 15.
13. Rösger, Über Bau und Entstehung des Myoma uteri. Zeitschr. f. Geburtsh. Bd. 18. S. 131. 1890.
14. Schottländer, Über drüsige Elemente in Fibromyomen des Uterus. Zeitschr. für Geburtshilfe. Bd. 27. S. 321. 1893.
15. Uter, Einiges zur Pathologie der Mucosa corporis uteri. Ctbl. f. Gynäkol. Bd. XV. 1891.
16. Vedeler, Das Myomprotozoon. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 17. Nr. 7 u. 8.
17. Wolters, Über multiple Myome der Haut. Arch. f. Dermatol. Ergänzungsheft. S. 413. 1893.

Die Struktur der Leiomyome und ihre Entwickelung ist vorwiegend an den Uterusmyomen studiert worden, da sie sowohl die häufigsten Myome sind, als auch das grösste klinische Interesse in Anspruch nehmen; erst in zweiter Linie kommen die Myome des Magendarmtraktus in Betracht, erst in neuerer Zeit hat man auch den Myomen der Haut grössere Aufmerksamkeit geschenkt. Von anderen Orten kommen nur noch die Myome der Scheide in Betracht, über die neuere Mitteilungen nicht vorliegen; ein von Büttner (3) beschriebener Fall eines grossen, reinen Myoms der Urethra bei einer 40jährigen Frau dürfte als ein Unikum zu betrachten sein. — Was nun die Histogenese der Uterusmyome anbetrifft, so hat zuerst Roesger (13) die Ansicht aufgestellt, dass die erste Anlage des Myoms von der Muskulatur kleinster Arterien ausgeht; daraus soll sich auch der „verfilzte" Bau der Myome erklären, da auch die einzelnen Gefässäste vielfach durch einander verschlungen sind und am fötalen Uterus keine lamellöse Struktur nachweisbar ist; das spricht auch gegen eine kongenitale Entstehung der Myome, da ja auch thatsächlich noch nie Uterusmyome kongenital und nur sehr selten vor dem Eintritt der Menses beobachtet worden seien. Auch Gottschalk (4), welcher nur die kleinsten Anfänge von Myombildung, die eben noch mit blossem Auge sichtbaren Knötchen von knapp Linsengrösse untersuchte, scheint einen Ausgang der Geschwülste

von den Arterien anzunehmen; denn er findet stets als Grundstock des Geschwulstkeimes einen auffallend stark gewundenen Abschnitt einer grösseren Arterie, deren Lumen durch Wucherung der Wandelemente annähernd oder ganz obliteriert sein kann. Um diese proliferierenden Elemente der Arterie — auch Adventitia und Intima sollen an der Wucherung beteiligt sein — lagern sich die peripheren Muskelschichten, genau der Veraufsrichtung der Kernarterie folgend. Über die Histogenese der Myome anderer Organe liegen keine besonderen Mitteilungen vor, nur Hess (6), welcher bei einem 19 jährigen Fräulein mehrere im dritten Lebensjahre entstandene warzenförmige Myome der Nase untersuchte, macht die Angabe, dass die unregelmässig gewundenen Faserzüge sich direkt in die Muskulatur der peripherischen, reichlichen Arterien verfolgen liessen, und er rechnet daher seine Tumoren geradezu zu den Angiomyomen. Dagegen konnte an den multiplen Dermatomyomen, wie sie Jadassohn (7) und Wolters (17) beschrieben, der Nachweis geführt werden, dass die Wucherung der Muskelfasern von den Muskeln der Haarbälge ausging. Namentlich Jadassohn konnte dies in einem Falle bereits grob-anatomisch demonstrieren, denn aus jedem der kleinsten Knötchen ragte ein Lanugohaar hervor; in einem der von Wolters beschriebenen beiden Fälle waren diese Beziehungen allerdings nicht so eklatante, indem er sowohl die Muskeln der Haarbälge, wie der Drüsen und Arterien als Matrix der Muskelzellen in Anspruch nimmt. — Über die Entstehung der Myome des Magendarmtraktus und des Larynx, von denen Kunze (8) und Arnaud (1) Fälle beschrieben, sind keine neueren Mitteilungen gemacht worden; nur von älteren Beobachtern — namentlich Böttcher (Virch. Arch. Bd. 104) wird angeführt, dass es sich bei vielen Darmmyomen um eine lokale Hyperplasie der Längs- und Querfaserschicht der Darmmuskulatur handelt. — Nach meinen Erfahrungen haben die Angaben von Roesger und Gottschalk durchaus Berechtigung, insofern sich bei den kleinsten Muskeltumoren des Uterus der beschriebene Zusammenhang mit der Gefässmuskulatur nachweisen lässt, ja mitunter sogar noch an grösseren Geschwulstknoten die Beziehungen zu den Gefässen in eklatantester Weise hervortreten. Es ist daher in der That wahrscheinlich, dass alle oder wenigstens die meisten Uterusmyome in der angegebenen Weise entstehen, wenn auch die Meinung Roesgers (13), dass der verfilzte Bau der Myome durch den Verlauf der Blutgefässe bedingt ist, nicht Anspruch auf Allgemeingiltigkeit machen kann. Dass auch im Magen die Myome ihren Ausgang von der Gefässmuskulatur nehmen können, habe ich in zwei Fällen mit Sicherheit beobachten können; es handelte sich um sehr feste, knapp linsengrosse Neubildungen, die bereits auf dem Durchschnitt ein äusserst feines Lumen erkennen liessen; mikroskopisch erwiesen sie sich als Myome, deren Muskel-

züge sich um eine kleine, endarteritisch verdickte Arterie gruppierten. Doch liegt es mir ferne, diesen Entstehungsmodus für alle Myome des Magendarmtraktus annehmen zu wollen. — Was weitere Besonderheiten der Myome anbetrifft; so haben die neueren Untersucher den Mastzellen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Jadassohn (7) erwähnt ihr reichliches Vorkommen in den Dermatomyomen, Gottschalk (4) und Reich (11) haben sie in den Uterusmyomen näher untersucht; ersterer schildert sie als besonders gross; oft in chromatinreichen Mitosen begriffen; ihre Granula verlassen die Zellen, dringen wie Samenkörner nach aussen und lassen sich nach allen Richtungen verfolgen, wo sie sich in benachbarten Muskelzellen verlieren. Dass Gottschalk in dem Auftreten der Mastzellen in der Umgebung der Geschwulstknötchen den Beweis für eine Überernährung der Umgebung sieht, sei hier mehr der Kuriosität wegen erwähnt. Reich hat besonders der Topographie der Mastzellen Beachtung geschenkt; für das Auftreten konnte er allerdings eine bestimmte Gesetzmässigkeit nicht nachweisen; sie sind bald reichlicher, bald spärlicher vorhanden oder fehlen auch ganz, gleichviel ob es sich um weiche (ödematöse) oder harte Formen handelt; selbst in verkalkten Myomen waren sie noch nachweisbar; dagegen war in deren Lagerung eine Gesetzmässigkeit insoferne festzustellen, als sie in der Adventitia von Arterien und Venen resp. der nächsten Umgebung der Kapillaren liegen und sich oft reihenförmig der Richtung der Gewebszüge anschliessen. Dass sie auch aus Muskelzellen hervorgehen, wie Reich meint, dürfte wohl etwas zweifelhaft sein. Über ihre Bedeutung liess sich nichts Genaueres eruieren. In den Myomen des Magens und Darmes kommen nach meinen Untersuchungen Mastzellen nur selten und dann stets sehr spärlich vor; dagegen habe ich sie in der Umgebung — Mukosa und Submukosa, aber auch in der Serosa — öfter sehr reichlich gefunden. —

Was nun die Ätiologie der Leiomyome anbetrifft, so stehen auch hier wieder die Ansichten einander gegenüber, ob kongenitale Anlage oder irritative Zustände verantwortlich zu machen sind. Gegen die erstere Annahme kann man, wenigstens bei den meisten Myomen, das Alter, in welchem sie aufzutreten pflegen, geltend machen. Das trifft besonders für die Uterusmyome anerkanntermassen zu; aber auch für die Myome des Magendarmtraktus scheint es zu stimmen; so handelte es sich in dem Falle von Kunze — einem jener seltenen Fälle, wo der Tumor Mannsfaustgrösse besass und daher klinische Symptome gemacht hatte — um einen 52jährigen Mann. In einem ähnlichen Falle multipler, etwa apfelgrosser Myome des Magens meiner Beobachtung war die Patientin über 60 Jahre alt und im ganzen habe ich unter 10 Myomen des Magens und Darms 8 Fälle im Alter von 50—73 Jahren und nur 2 Fälle unter 50 Jahren. Arnauds (1)

Patient — Myom des Larynx — war 30 Jahre alt. Abweichendes Verhalten zeigen in dieser Beziehung die Dermatomyome, in dem diese Tumoren ausschliesslich im jugendlichen Alter aufzutreten pflegen. So notiert Hess (6) die Entstehung im 3., Jadassohn (7) in einem Fall im 1., im andern im 19., Wolters (17) im 20. bezw. 26. Lebensjahre. Aber thatsächlich beweist weder das Auftreten im späten, noch das im jugendlichen Alter für oder gegen irgend eine Theorie. Da man selbst bei der Annahme einer kongenitalen Anlage ohne Zuhilfenahme eines besonderen veranlassenden Momentes nicht auskommt, so können auch die erst bei Erwachsenen auftretenden Tumoren noch auf den verirrten Keim bezogen werden; und der eine Fall von Wolters, wo bei einem 20jährigen Manne im Verlaufe eines Diabetes, plötzlich multiple Myome der Haut sich entwickelten, könnte in dem Sinne gedeutet werden, dass bei vorhandener kongenitaler Anlage durch den Diabetes die Geschwulstbildung veranlasst wurde. Wie steht es aber mit positiven Beobachtungen, welche für eine kongenitale Anlage der Myome verwertbar wären? Nach dieser Richtung sind eine Reihe neuer Beobachtungen von Hauser (5), von Recklinghausen (10) Breus, (2) u. a. verwertet worden. Es handelt sich um das Vorkommen drüsiger Gebilde in Uterusmyomen. v. Recklinghausen, Hauser, Breus, Schottländer (14) haben in Uterusmyomen mit Cylinderepithel ausgekleidete, mitunter cystisch erweiterte Hohlräume gefunden und Breus (2) hat besonders hervorgehoben, dass diese Tumoren sehr grosse Dimensionen annehmen können; für solche Cysten, die im Verlaufsgebiete des Gartnerschen Kanales gelegen sind, nimmt er eine Herkunft von diesen Gängen an [1]), während er bei im Fundus uteri und submukös gelegenen Cystomyomen im Anschluss an ältere Beobachtungen von Schröder und Ruge die Möglichkeit zulässt, dass es sich um Abschnürungen von Uterindrüsen handle. v. Recklinghausen (10) und Hauser (5), welche diese Möglichkeit ebenfalls in Erwägung ziehen, sind jedoch anderer Meinung; ersterer glaubt, dass man es mit in die Uterussubstanz versenkten Bruchstücken des Wolffschen Körpers zu thun habe, obgleich er sogar in einem Falle die unmittelbare Berührung eines in der Muskulatur gelegenen Drüsenstranges mit der stark hyperplastischen Uterusschleimhaut nachweisen konnte. Hauser legt einen besonderen Wert darauf, dass es sich in seinem Fall um ein subseröses Myom handelte, also nicht gut mehr um ein Einwuchern der Schleimhautdrüsen in die Muskulatur handeln könne; auch ist das Vorkommen von flimmerepitheltragenden Hohl-

---

[1]) Die Kritik Gottschalks (Ctbl. f. Gynäkol. Bd. 18. Nr. 6), dass die von Breus beschriebenen Tumoren nur Retentionscysten des Gartnerschen Ganges wären und mit Myomen nichts zu thun hätten, scheint mir zu weitgehend.

räumen bedeutungsvoll. Er möchte daher diese Fälle als Mischgeschwülste ansehen, ähnlich den Chondrosarkomen des Hodens; wie dort Knorpelzellen, so hätten sich hier Epithelzellen (des Müllerschen Ganges) im Embryo verirrt. Schottländer (14) hat dagegen für seinen Fall mehr die Auffassung einer postembryonalen Einwucherung von Drüsenschläuchen aus der Schleimhaut vertreten, weil die Uterusschleimhaut nachweislich in Wucherung begriffen war und sich auch peripheriewärts vom Myom drüsige Gebilde in der Muskulatur fanden. Er hält es daher auch für möglich, dass die Drüsenwucherung der Schleimhaut durch den Reiz des Myoms bedingt wurde. Ribbert (12) betont, dass auch drüsenfreie Partikeln von Mukosa in die Tiefe gelangen können und dass die drüsigen Partieen durchaus nicht von den Wolffschen Gängen abzustammen brauchen, sondern auch Abkömmlinge der Uterusschleimhaut sein können, wie er sie in einem Falle 7—8 mm in der Uteruswand dicht neben einem Myom gelegen auffinden konnte. Hauser meinte, dass die Verlagerung der epithelialen Gebilde auch für eine Verlagerung von Muskulatur spräche, während Schottländer mehr glauben möchte, dass das verlagerte Epithel als eine Art von Fremdkörper reizend wirke. Ribbert glaubt dagegen, dass die umgebende Muskulatur wegen des nahen Zusammenhanges mit den epithelialen Räumen beim Wachstum des Uterus aus ihrer organischen Verbindung wenigstens insofern gelöst wurde, dass eine selbständige Proliferation stattfinden konnte. Ich halte es noch nicht für bewiesen, dass das Vorkommen von drüsigen Gebilden in Uterusmyomen stets für deren Genese von Bedeutung ist. Ich habe durchaus nicht sehr selten tief reichende Uterindrüsen gefunden, die so gut wie ausnahmslos von etwas Bindegewebe begleitet weit zwischen Muskelbündel hineinragten, auch dann wenn die Uterusschleimhaut ganz unverändert war; da diese Tieflagerung eine diffus verbreitete war und nicht so ganz selten vorkommt, ohne dass doch dabei die Muskulatur irgend eine Veränderung zeigt, so kann das Auftreten von Drüsen in Myomen auch ein rein zufälliges Ereignis sein, in dem eben die wuchernden Muskelfasern die abnorm tief gelegenen Drüsen umschliessen; und es kann sich, wie Ribberts Befunde zeigen, auch zufällig ereignen, dass das Myom noch nicht gross genug geworden ist, um die Drüsen zu erreichen. Auch die Beobachtung Uters (15), dass im Anschluss an adenomatöse Wucherungen der Schleimhaut cirkumskripte Fibromyombildung stattfinden kann, könnte dahin verwertet werden, dass bei Wucherung tiefer gelegener Drüsen durch sekundäre Muskelwucherung leicht eine Abschnürung von Drüsenpartien eintritt. Wo man also auch ausserhalb des Cystomyoms in der Muskulatur Drüsen oder sonstige Schleimhautbestandteile findet, scheint mir der genetische Zusammenhang mit der Schleimhautverlagerung und der Myombildung nicht

nachgewiesen; anders liegt es allerdings, wenn ausschliesslich in einem, namentlich subserösen, Myom die epithelialen Nester gefunden werden. Dass aber auch im Sinne Hausers und Ribberts eine mit der Epithelverlagerung in Zusammenhang stehende Verlagerung glatter Muskulatur von Bedeutung sein kann, ist wohl anzunehmen und ein neuerdings von mir beobachteter Fall von Myom des Magens, in dem sich Pankreasläppchen und gewucherte Pankreasausführungsgänge vorfanden, ist geeignet, diese Entstehungsweise auch für die Magenmyome zuzulassen.

Die Reizungstheorie wird dagegen lebhaft von Gottschalk (4) vertreten. Er legt dabei ein grosses Gewicht auf einen besonderen histologischen Befund. In den kleinsten Geschwulstknötchen fand er nämlich zwischen den Muskelzellen noch auffallend chromatinreiche, vielgestaltige Kerne im Grundgewebe diffus eingelagert, welche er 1. von den präexistierenden Muskelzellkernen, 2. von den Lymphgefässen (?) und 3. von den Mastzellen ableitet. (Mir ist es nicht recht klar geworden, um was für Gebilde es sich eigentlich handelt; ich habe auch in kleinen Myomen derartiges nicht zu sehen bekommen). Sie gelten ihm als ein bedeutungsvolles Charakteristikum der Geschwulstanlage und beweisen, dass die Myome irritativen Ursprungs sind. Cirkulationsstörungen allein können nur als prädisponierende Momente wirken, zu denen noch unmittelbare Reize hinzutreten müssen. Diese Reize gehen 1. von der Arterienwand aus — hochgradig gewundner Verlauf der Kernarterie (mechanischer Reiz), ferner pathologisch-anatomische Veränderungen der Arterienwand (z. B. bei Syphilis), 2. vom Blute aus und sind a) chemischer Natur, b) parasitärer Natur; doch sollen Spaltpilze dabei nicht in Betracht kommen, sondern „Cytoden ähnliche grosse kernlose Plasmaklümpchen", wie sie Gottschalk in kleinsten Knötchen fand. Die Ansicht, dass durch allgemeinere von den Blutgefässen aus sich fortpflanzende Reize Fibromyombildung bewirkt wird, teilt auch Prochownik (9), welcher über 4 Fälle berichtet, wo der Zusammenhang mit Syphilis zweifellos erschien. Doch möchte ich der Angabe, dass nach antiluetischer Behandlung eine geringe Verkleinerung der Myome eintrat, keine allzugrosse Bedeutung beimessen. — Im übrigen lässt sich gegen die Ausführungen Gottschalks manches einwenden. Nicht nur bedeuten seine letzten Angaben einen phantastischen Übergriff in das Reich der Spekulationen, sondern auch die übrigen Beobachtungen und Ausführungen sind noch sehr bestätigungsbedürftig. Freilich ist es schwer, die Angaben direkt zu kontrolieren, da auch die interstitiellen, freien Kerne nur in den kleinsten Knötchen wahrnehmbar sein sollen; ich selbst habe unter erbsgrosse Myome noch nicht zur Untersuchung erhalten; aber auch, wenn man die Beobachtungen zugiebt, ist es unverständlich, wieso sie die irritative Natur der Myome be-

weisen sollen. So sehr auch allgemein pathologische Gründe für die ätiologische Bedeutung irritativer Vorgänge bei den Uterusmyomen sprechen, so ist doch der Versuch Gottschalks, hierfür einen anatomischen Beweis zu erbringen, als missglückt zu betrachten. — Ebensowenig sind die Angaben Vedelers (16) über „das Myomsporozoon" als Erreger der Myome irgendwie beweiskräftig; namentlich muss gegen sein Verfahren, das Vorkommen von Sporozoen in bösartigen Neubildungen als eine gesicherte Thatsache zu behandeln, protestiert werden. —

7. Gliome und Neurome.

Litteratur.

1. Birch-Hirschfeld, Grundriss der allgem. Pathologie.
2. Buchholtz, Beitrag zur Kenntnis der Hirngliome. Arch. f. Psychiatrie. Bd. 22. S. 385. 1890.
3. Eisenlohr, Beitrag zur Kenntnis der Gliome der Netzhaut. Virch. Arch. Bd. 123. S. 429.
4. Goldmann, Beitrag zur Lehre von den Neuromen. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 10. S. 13. 1893.
5. Francotte, Études sur l'anatomie pathologique de la moëlle épinière. Arch. de neurol. Bd. XX. Nr. 56—58. 1890.
6. Hochhaus, Zur Kenntnis des Rückenmarksgliom. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 603.
7. Hoffmann, Zur Lehre von der Syringomyelie. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd. III. S. 1. 1892.
8. Kronthal, Zur Pathologie der Höhlenbildung im Rückenmark. Neurolog. Centralbl. Bd. VIII. S. 889.
9. Lacroix et Bornaud, Observation pour servir à l'histoire du névrome plexiforme amyélinique. Arch. de méd. expér. 1890. Nr. 3.
10. Miura, Über Gliom des Rückenmarks und Syringomyelie. Zieglers Beitr. Bd. XI. S. 91.
11. Pilliet, Névrome atypique de l'encéphale. Bullet. de la soc. anatom. Bd. 64. S. 425. 1889.
12. Stroebe, Zur Entstehung der Gehirngliome. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 855.
13. Thoma, Lehrbuch der allgem. Pathologie. S. 661.
14. Wintersteiner, Wien. med. Wochenschr. 1894. Nr. 27.
15. Ziegler, Allgem. Pathologie. 8. Auflage.

Über die Gliome haben die Mitteilungen der letzten Jahre einige Aufklärungen gebracht. In histologischer Beziehung ist namentlich durch neue Untersuchungsmethoden bestätigt worden, dass ein Teil der Gliome sehr reich an Fasern, aber arm an Kernen ist, ein anderer Teil dagegen nur aus grösseren dichtgedrängten Zellen besteht, zwischen denen die Zwischensubstanz schwer zu erkennen ist. Weigert hatte anfangs bei Zuhilfenahme seiner neuen Färbungsmethode (Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. I)

angegeben, dass in den Gliomen des Grosshirns Gliafasern fast vollkommen vermisst werden, während bei der diffusen Gliawucherung, wie man sie bei Syringomyelie findet, reichlich faserige Neuroglia aufzufinden ist; er hat jedoch später (Anatom. Anzeiger) auch in echten Gliomen reichlich Gliafasern nachweisen können und das gleiche ist Stroebe (12) bei Anwendung der Malloryschen Färbung in einem Gehirngliom geglückt. Auch frühere Autoren konnten bei frischer Untersuchung reichlich Gliafasern und Spinnenzellen in Gliomen entdecken, z. B. Buchholtz (2). Die Hauptfrage, welche immer noch mit im Vordergrund des Interesses steht, sind die Beziehungen des Glioms zur diffusen Gliomatose und zur Syringomyelie. — Die meisten Untersuchungen stehen hier auf dem Standpunkt, dass beide Prozesse trotz oft bedeutender anatomischer Verschiedenheiten genetisch zusammengehören. Zum Beweise wird vor allem angeführt, dass bei der eigentlichen Gliombildung des Rückenmarks häufig Syringomyelie beobachtet wird und dass ferner bei Syringomyelie regelmässig mehr oder weniger ausgesprochene Gliawucherung besteht. Kronthal (8) hatte die Auffassung begründet, dass durch jede Raumbeschränkung im Wirbelkanal der das Rückenmark durchziehende Flüssigkeitsstrom eine Stauung erfährt und dadurch eine Erweiterung des Centralkanals und eine zur Gliawucherung führende Ernährungsstörung des Markes bedingt würde. Sowohl anatomische Befunde, wie die Ergebnisse von Experimenten schienen diese Auffassung wesentlich zu stützen und auch ein von Francotte (5) mitgeteilter Fall — Gliomatose bei Kompression des Rückenmarkes — durfte im Sinne Kronthals verwertet werden. Miura (10) hat sich dagegen für eine strenge Scheidung zwischen der eigentlichen Gliombildung und der unter verschiedenen Bedingungen auftretenden diffusen Gliomatose ausgesprochen. Er weist darauf hin, dass auch reine Gliome des Rückenmarkes ohne Höhlenbildung vorkommen, Hochhaus (6) hat einen derartigen Fall beschrieben und Miura selbst beobachtete ebenfalls einen. Solche Fälle gehören aber prinzipiell zusammen mit denjenigen, in welchen durch Zerfall der Geschwulstelemente eine Höhlenbildung und somit Syringomyelie eintritt; sie stehen als seltene Fälle im Gegensatz zu der häufigsten Art der Entstehung von Syringomyelie, wo die Höhle durch Zerfall einer einfachen Gliawucherung entsteht. Histologisch unterscheiden sich diese verschiedenen Formen dadurch, dass bei der echten Gliombildung die Epithelien des Centralkanals sich passiv verhalten, und der faserige Bau sehr zurücktritt, auch die Neubildung diffus zwischen alle Gewebselemente einwuchert, während bei der diffusen Gliomatose mit Syringomyelie die Epithelien stets in Wucherung begriffen sind, die faserige Struktur ohne weiteres hervortritt und die übrigen Gewebsteile nur verdrängt, nicht durchwuchert werden. In etwas schwächt nun freilich Miura den prinzipiellen

Gegensatz ab, wenn er es für möglich erklärt, dass aus einer ursprünglich einfachen Neurogliawucherung ein wirkliches Gliom entsteht. Ich halte die histologischen Unterschiede, die Miura angiebt, nicht für durchgreifend; dass auch bei echten Gliomen die Gliafasern vermehrt sein können, zeigen die bereits vorher erwähnten Angaben Weigerts und Stroebes; und auch das Verhalten des Centralkanals ist kein konstantes. Zudem kann auch eine durch Raumbeschränkung im Wirbelkanal entstehende Gliawucherung sehr cirkumskript-tumorartig sein, wie ich selbst vor kurzem in einem Fall von Echinokokkus des Duralsackes beobachtet habe. Die Unterschiede zwischen Miuras erstem und zweiten Falle scheinen mir mehr darauf zu beruhen, dass sein Gliom bereits den Gliosarkomen nahestehend und daher reichlichere Zellwucherung und substituierendes Wachstum zeigte. — Gegen Miuras Auffassung sprechen auch die ausgezeichneten Untersuchungen von Hoffmann (7), die hier nur kurz erwähnt werden sollen. Zwar ist Hoffmann auf Grund seiner reichhaltigen Untersuchungen zu der Überzeugung gekommen, dass man sowohl aus klinischen, wie anatomischen Gründen die Syringomyelie einteilen kann in a) primäre Gliose des Rückenmarks und b) centrale Gliomatose; aber er behauptet nicht, dass es sich um völlig differente Dinge handelt, sondern betont vielmehr ganz bestimmt, dass beide dieselbe Genese und den gleichen Ausgangspunkt haben. In beiden Fällen, die auch thatsächlich neben einander vorkommen, handelt es sich um kongenitale Entwickelungsanomalieen, die sich im Zurückbleiben von Nestern embryonalen Gewebes in der Schliessungslinie des Centralkanals äussern. Stets beginnt der Prozess an der hinteren Wand des Centralkanals mit einer Wucherung der auskleidenden Epithelien und der subepithelialen, epithelioiden Zellen; allmählich kommt es unter Gefässneubildung zu peripherer Ausbreitung des Prozesses, wobei sehr rasch Zerfall und Höhlenbildung eintritt. Gehen Zerfall und Wucherung proportional nebeneinander her, so kann es gar nicht zur Bildung grösserer Tumoren kommen; der ganze Unterschied zwischen primärer Gliose und Gliombildung würde also nur darauf beruhen, dass bei letzterer die Zellwucherung längere Zeit überwiegt. In interessanter Übereinstimmung mit diesen von Hoffmann entwickelten Ansichten steht die Beobachtung Stroebes (12), welcher in einem apfelgrossen Gliom des Hinterhauptlappens mit regelmässigem hohen, z. T. flimmernden Cylinderepithel ausgekleidete Hohlräume auffand, die er mit Recht als während der Embryonalzeit entstandene seitliche Aussackungen des Gehirnventrikels (bezw. Neuralrohres) auffasst. Er vertritt daher die Meinung, welche viel innere Wahrscheinlichkeit besitzt, dass durch die Ausstülpung des Ventrikelepithels auch die nach aussen von ihm gelegene Gliaschicht mit ausgestülpt wurde und von diesen embryonal verlagerten Zellen die Gliombildung den

Ausgang nahm. Einen Fall von symmetrischer kongenitaler Gliombildung, der ebenfalls im Sinne von Hoffmann und Stroebe verwertet werden kann, habe ich vor kurzem bei einem Neugeborenen mit Meningocele beobachtet. Es bestand sehr starker Hydrocephalus internus und im Ependym beider Ventrikel mehrere erbsengrosse, symmetrisch sitzende Hervorragungen, die sich mikroskopisch als gliomatöse Wucherungen ergaben. — In Bezug auf die besondere Struktur der Gliome giebt Thoma (13) an, dass man 5 verschiedene Formen unterscheiden könne, Glioma molle, durum, teleangiectaticum, cystoides und Psammoglioma.

Die Gliome des Auges, welche Eisenlohr (3) von den Mesodermzellen des Glaskörpers ableiten will, die in der Umgebung persistierender foetaler Gefässe zu wuchern beginnen, werden jetzt ziemlich allgemein von den Gliomen des Centralnervensystems abgetrennt, mit denen sie in der That auch nichts zu thun haben. Es handelt sich immer um den Sarkomen nahestehende Tumoren, welche allerdings auch bekanntermassen angeboren oder kongenital angelegt sind. Ein Beweis dafür scheint auch die Beobachtung Wintersteiners (14) zu sein, der für das Gliom der Retina einen Ausgang von verlagerten Teilen der Retina annimmt, die er in 5 Fällen in Gestalt von röhrenförmigen Cylindern und Zellhaufen nachweisen konnte. — Über Neurome liegen sehr wenige Mitteilungen vor, welche auch durchaus nicht sehr geeignet sind, unser Wissen über diese Geschwulstart zu bereichern. Ob das von Lacroix und Bonnaud (9) beschriebene plexiforme marklose Neurom überhaupt aus Nervenfasern bestand, erscheint sehr zweifelhaft. Es wurde in der Schultergegend eines 12jährigen Knaben gefunden und soll aus hypertrophischen marklosen Nervenfasern bestanden haben; da aber gerade marklose Nervenfasern sehr wenig charakteristische Eigenschaften besitzen und daher leicht mit Bindegewebsfasern verwechselt werden können, ist es leicht möglich, dass es sich um ein Nervenfibrom gehandelt hat. Die Angaben von Klebs (Allgem. Pathologie), dass in den multiplen und plexiformen Neuromen Wucherungen von Nervenfasern, und zwar marklosen Fasern, vorkommen, sind durch die oben hervorgehobenen Beobachtungen Garrès, Goldmanns u. a. genügend widerlegt. Aber auch für die Amputationsneurome, die auch Birch-Hirschfeld (1) noch zu den echten Neuromen rechnet, ist eine Neubildung von Nervenfasern keineswegs nachgewiesen. Goldmann (4) hat vielmehr direkte Angaben darüber gemacht, dass die Nervenelemente des Amputationsneuroms von den ursprünglichen Fasern des Nervenstammes abzuleiten sind, welche in verschiedener Querschnittshöhe die Zusammenfassung zu sekundären Bündeln verloren haben; die Endanschwellung beruht demnach im wesentlichen auf einer Wucherung des Nervenbindegewebes, und von einem Regenerationsversuch der durchschnittenen Nerven kann nur insofern die Rede sein, als

ein Längswachstum der alten Fasern nachweisbar ist. Ich kann mich diesen Ausführungen, die im Gegensatz stehen zur älteren Virchowschen, neuerdings durch Gottsacker (Über Stumpfneurome, Dissertat. Bonn 1889) gestützten Ansicht, nur anschliessen; in mehreren Amputationsneuromen, die ich in neuerer Zeit sehr genau untersuchen konnte, habe ich nichts von Nervenneubildung, wohl aber erhebliche Bindegewebswucherung gefunden, so dass ich ebenfalls der Überzeugung bin, dass der eigentliche Tumor des Stumpfneuroms nicht durch Nervenwucherung hervorgebracht wird. — Andere Fälle von Neuromen, so auch Zieglers (15) Neuroglioma ganglionare, welches auf Entwickelungsstörungen bezogen werden soll, sind ebenfalls zweifelhaft. Thoma (13) hat gezeigt, dass das Bild des Neuroma ganglionare bei diffuser Gliawucherung leicht entsteht und dass dann das Gliom reich an Ganglienzellen und Nervenfasern ist, welche aber nur Reste des Mutterbodens darstellen. Ein von Pilliet (11) beschriebenes „atypisches Neurom" des Gehirns bei einem $1^3/_4$jährigen Kinde scheint ebenfalls nur ein Gliom oder Gliosarkom gewesen zu sein, denn die Deutung grosser runder Zellen ohne Ausläufer als unentwickelte Ganglienzellen dürfte sehr gewagt sein. — Es ergiebt sich daraus, dass die Existenz eines echten Neuroms, d. h. einer Neubildung, die vorwiegend aus gewucherten Nervenelementen besteht, überhaupt noch nicht über jeden Zweifel erhaben ist und dass sie, wenn sie überhaupt vorkommt, zu den allerseltensten Neoplasmen gehört. —

8. Hämangiom und Lymphangiom.

Litteratur.

1. Barbacci, Multiple Lymphangiome der Milz. Lo sperimentale 1891.
2. Bayer, Über die Bedeutung des Fettgewebes für den Aufbau lymphatischer Neubildungen. Prag. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XII. S. 517.
3. Beneke, Kasuistische Beiträge zur Geschwulstlehre. III. Zur Genese der Leberangiome. Virch. Arch. Bd. 119. S. 76.
4. Eisenreiter, Über kavernöse Angiome am Halse. Münch. med. Abhandl. Bd. 8 S. 3. 1894.
5. Guttmann, P., Über Lymphangioma cavernosum. Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 4. 1890.
6. Haug, Lymphangiofibrom der Tragusgegend. Archiv f. Ohrenheilkunde. Bd. 32. S. 151. 1891.
7. Hildebrandt, Über multiple kavernöse Angiome. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 30. 1889.
8. Kruse, Über Chylangioma cavernosum. Virch. Arch. Bd. 125. S. 488.
9. Krýnski, Über Lymphangiome. Beiträge zur pathol. Anatomie u. klin. Med. als Festschr. zum 70. Geburtstage des Herrn Prof. Dr. Brodowski in Warschau. 1893. (Polnisch.) Referat im Ctbl. f. allg. Pathol. Bd. V. S. 270.
10. von Lesser, Über Lymphangioma diffussum multiplex. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 34. 1892.

11. von Lesser u. Beneke, Ein Fall von Lymphangioma tuberosum multiplex. Virch. Arch. Bd. 123. S. 86.
12. Lücke, Ein Fall von Angioma ossificans in der Highmorshöhle. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 30.
13. Muscatello, Über das primäre Angiom der willkürlichen Muskeln. Virch. Arch. Bd. 135. S. 277.
13a. Markwald, Ein Fall von Angioma cavernosum ovarii. Virch. Arch. Bd. 137. S 175.
14. Samter, Über Lymphangiome der Mundhöhle. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 41. S. 829.
15. Thoma, Lehrbuch der allgem. Pathologie. Bd. I.
16. Ziegler, Lehrbuch der allgem. Pathologie. 8. Aufl.

Die grössere Anzahl der neueren Arbeiten, welche sich mit den Hämangiomen beschäftigen, sind wesentlich kasuistischer Natur. Sie bieten allgemeinpathologisch nur insofern Interesse, als sie zu einzelnen wichtigeren Fragen Stellung nehmen. Dass die Angiome häufig angeborene Neubildungen sind, ist bekanntlich schon von Virchow hervorgehoben worden, der nicht nur auf das Vorkommen der angeborenen Naevi teleangiectodes hinwies, sondern vor allem auch bei den sogenannten fissuralen Angiomen den Nachweis führte, dass sie zum mindesten in der Anlage auf Entwickelungsstörungen zurückzuführen seien[1]). Diese Ausführungen sind auch für die weiteren Beobachtungen massgebend gewesen. Freilich muss man bei allen diesen Tumoren ebenfalls unterscheiden zwischen echten Neubildungen und einfachen Gefässerweiterungen und Hypertrophieen. Wenn auch schliesslich die Hämangiome von den verschiedensten Gefässen und Gefässbezirken ausgehen können, so sind doch namentlich die der Haut in erster Linie als Ausgangspunkte bekannt, während z. B. die echten Hämangiome der Muskulatur zu den grössten Seltenheiten gehören. Muscatello (13) hat in neuerer Zeit die spärliche Kasuistik durch drei interessante Fälle vermehrt, in denen sich jedesmal mit Sicherheit nachweisen liess, dass ausgedehnte Neubildung von Muskelgefässen vorlag. Er unterscheidet vier verschiedene Arten: 1. kapilläre, 2. arterielle, 3. venöse und 4. kavernöse Angiome. Das Wachstum ist meist langsam und oft symptomlos; doch giebt es auch solche, die sich durch rasches Wachstum auszeichnen, wobei meistens auch eine stärkere Endothelwucherung an den neugebildeten Gefässen auffällt. Die quergestreifte Muskulatur verhält sich dabei meist passiv, während eine Wucherung glatter Muskelfasern nicht nur in der Adventitia von Venen und Arterien, sondern auch im interstitiellen Bindegewebe beobachtet wird. — An anderen Stellen des Körpers kann sich aber zur Neubildung der Blutgefässe auch Neubildung anderer Gewebe in hervorragendem Masse gesellen. So ist ja namentlich bei Lipomen oft genug reichlich Neubildung von Blutgefässen beobachtet

[1]) Geschwülste. Bd. III. S. 345 ff.

worden. Dass aber auch andere Gewebe sich an der Wucherung beteiligen, zeigt der Fall von Lücke (12), welcher bei einer 26 jährigen Patientin ein ossifizierendes Angiom der Highmorshöhle exstirpierte. Nach der Beschreibung war das Angiom so vollkommen von neugebildeten Knochenbälkchen durchwachsen, dass es einem spongiösen Knochen glich, dessen Markräume innerhalb starren Bindegewebes reichlich erweiterte Kapillaren und Venen enthielten. Man wird annehmen müssen, dass durch die Ausbildung des Angioms auch eine Wucherung des Knochengewebes angeregt wurde und somit es sich um zwei in einander wachsende Geschwülste handelte.

Mehrfache Bearbeitung hat in neuerer Zeit das Angioma cavernosum gefunden. Speziell vom kavernösen Angiom der Leber hat Ziegler (16) die Anschauung entwickelt, dass es aus den Reihen der eigentlichen Geschwülste zu streichen sei und als eine einfache Substitution des zu Grunde gehenden Lebergewebes betrachtet werden müsse. Zum Beweise hat er namentlich die Untersuchung eines Falles angeführt, in dem unzählige Angiome von Punkt- bis Wallnussgrösse vorhanden waren und sich alle Übergänge von der Dilatation einer einzigen Kapillare bis zur kavernösen Metamorphose ganze Läppchen verfolgen liessen. Beneke (3) hat sich, wie viele andere Autoren, Zieglers Auffassung angeschlossen und noch näher einen Fall beschrieben, welcher Aufklärung darüber geben soll, weshalb so oft die Kapillarerweiterung bezw. Leberzellenatrophie lokal bleibt. Es handelte sich nämlich um eine lokale vollständige Gallenstauung, welche die lokale Leberzellenatrophie hervorgerufen hatte und es kann daher zugegeben werden, dass eine solche Gallenstauung die Entwickelung eines Angioms bedingen kann, doch hebt Beneke selbst hervor, dass dies nicht die regelmässige Ursache der Angiombildung ist. — Als Stütze für die Zieglersche Auffassung muss auch die Beobachtung angesehen werden, dass die kavernösen Angiome in atrophischen Lebern älterer Leute verhältnismässig häufig gefunden werden. — Thoma (15) hat deswegen die kavernösen Lebertumoren geradezu als senile Angiome bezeichnet. — Ein Teil der an anderen Stellen vorkommenden kavernösen Angiome sind jedoch sicher echte Neubildungen und ebenfalls kongenitalen Ursprungs. So hat namentlich Eisenreiter (14) für die sehr seltenen kavernösen Angiome am Halse, von denen er selbst einen hühnereigrossen Tumor bei einem 6 Monat alten Kinde beobachtet konnte, auch aus der Litteratur nachweisen können, dass sie fast immer kongenital sind. Von 12 Fällen, die er überhaupt zusammenstellen konnte, waren 10 sicher kongenitalen Ursprungs. Ob es sich dagegen in dem Fall von Markwald (13a), eines sehr seltenen Angioma cavernosum ovarii, um eine echte Proliferationsgeschwulst gehandelt hat, muss trotz der Wucherungen von Gefäss-

endothelien zweifelhaft bleiben. — Während Ziegler die verschiedenen Arten der Angiome von einander trennt und 3 Arten unterscheidet, die man als kongenitale und proliferative Angiome, sowie degenerative Gefässektasieen bezeichnen könnte, macht Thoma den Versuch, die Entstehung der verschiedenen Angiome einheitlich von histomechanischen Gesichtspunkten aus zu erklären. Er unterscheidet nach der Entstehung 4 Arten: 1. die fissuralen (kongenitalen) Angiome, 2. die neuropathischen, 3. die senilen und 4. die traumatischen Angiome; nach der histologischen Struktur 3 Arten: 1. das Hämangioma teleangiectaticum, die Teleangiektasie ausgezeichnet durch reichliche Entwickelung von Kapillaren; 2. Tumor vasculosus arterialis, aus zahlreichen kleinen Arterien bestehend, bei relativ schwacher Entwickelung von Kapillaren und Venen; 3. Hämangioma cavernosum, zeigt zahlreiche kavernöse mit Endothel ausgekleidete Bluträume, die zwischen die Verzweigungen von Venen und Arterien eingeschaltet sind. Während bei der sogenannten Teleangiektasie eine Neubildung von Kapillaren evident ist, kann man beim Tumor cavernosus und vasculosus arteriosus Kapillarneubildung ausschliessen; ja es kann sogar eine Verminderung der zwischen Venen und Arterien eingeschalteten Kapillaren nachweisbar sein. Nach Thoma hängt nun eine Kapillarneubildung ab von dem in der Kapillarlichtung herrschenden Blutdrucke und dem Verhalten der umgebenden Gewebe. Bei der besonderen Stellung, welche ein Kapillarnetz am Rande sich bildender oder sich schliessender Orifizien einnimmt, wird es leicht verständlich, dass Störungen der Druckverhältnisse eintreten und somit Kapillarneubildung eintritt; ebenso können vasomotorische Störungen, durch die der Blutdruck in Arterien und Kapillaren gesteigert wird, bei längerer Dauer zur Gefässneubildung führen und somit die Entstehung der fissuralen und neuropathischen Angiome hervorbringen. Weiter kommt aber auch das Flächenwachstum der Gefässe in Betracht, welches nach Thomas erstem histomechanischen Prinzipe von der Stromgeschwindigkeit des Blutes abhängt. Eine Änderung in den Grenzwerten des Blutdruckes und der Blutgeschwindigkeit, welche Thoma als Normaldruck und Normalgeschwindigkeit bezeichnet, werden also für die Bildung der Angiome und ihre besondere Art von entscheidender Wichtigkeit sein. Wird Blutdruck und Geschwindigkeit vermehrt, so wird es zur Bildung einer Teleangiektasie mit weiten Kapillaren kommen, während bei Verminderung der Normalgeschwindigkeit in den Kapillaren sich eine Teleangiektasie mit engen Kapillaren ausbildet. — So lassen sich durch die Variationen der histomechanischen Bedingungen alle drei Grundformen der Angiome leicht ableiten und durch graduelle Verschiedenheiten dieser Variationen die grosse Mannigfaltigkeit der Formen, das Mehr oder Weniger der Kapillarneubildung und Kapillarerweiterung er-

klären. — Die Thomaschen Erklärungsversuche sind entschieden sehr bemerkenswert und vielleicht auch für solche Fälle heranzuziehen, wo es sich um Erkrankungen ganzer Gefässgebiete handelt. So konnte z. B. Hildebrand (7) bei einer 21jährigen Patientin die ganze linke obere Extremität mit kavernösen Angiomen geradezu übersäet finden; die Erkrankung reichte bis in das 3. Lebensjahr zurück; an den grösseren Angiomen konnten zwei eintretende Gefässe nachgewiesen werden, von denen das eine von einer grossen subkutanen Vene abging, das andere am entgegengesetzten Pole gelegene als Arterie aufgefasst werden musste. Es handelte sich also um die Erkrankung eines abgeschlossenen zwischen Arterie und Vene eingeschalteten Kapillarbezirkes, in dem sowohl durch die Veränderung des Blutdruckes als der Blutgeschwindigkeit die gefundenen Veränderungen hervorgebracht sein konnten.

Ganz ähnliche Fragen, wie bei den Hämangiomen treten uns auch bei den Lymphangiomen entgegen. Dass auch diese Neubildungen kongenitalen Ursprungs sind, ist lange bekannt und besonders für die Makroglossie angegeben worden, bei welcher sich bekanntlich ausgedehnte Lymphangiektasieen und oft auch Hämolymphangiome vorfinden; so fand auch Samter (14) in einem Fall von Makroglossie cystische Lymphangiome der Zunge. Auch andere Beobachter konnten das kongenitale Auftreten von Lymphangiomen durch interessante Fälle bestätigen; so demonstrierte P. Guttmann (5) einen Fall von grossem Lymphangioma cavernosum des Kopfes und Halses bei einem Neugeborenen. Der Tumor bestand aus zahlreichen cystischen Hohlräumen, deren Inhalt aus eiweissreicher Flüssigkeit, Fibrin, Lymphkörperchen und roten Blutscheiben bestand. Haug (6) beobachtete bei einem 12jährigen Mädchen ein Lymphangiofibrom der Tragusgegend, welches schon seit der Geburt bemerkt worden war; besonders interessant erscheint es, dass zugleich an den Ohrmuscheln eine Fistula auris congenita vorhanden war. — Auch Krýnski (9) sucht die Ursache der Lymphangiombildung in kongenitalen lokalen Veränderungen der Gefässwände und weist ebenfalls auf das häufige kongenitale Vorkommen bezw. Auftreten im jugendlichen Alter hin. Er glaubt nicht, dass etwaige centripetale Hindernisse im Lymphkreislaufe in ursächliche Beziehungen zur Lymphangiombildung zu bringen sind. — Ob man es bei den Lymphangiomen stets mit einer Neubildung von Lymphgefässen zu thun hat, ist ebenfalls noch strittig. v. Lesser (10) hat sich am entschiedensten dagegen ausgesprochen, dass aus einer einfachen Lymphstauung Lymphangiome hervorgehen könnten, sondern er sieht sogar die diffusen Lymphangiome, von denen er einen Fall mit multiplem Auftreten bei einem 67jährigen Manne untersuchen konnte, als echte Neubildungen an; schon der Umstand, dass sich, wie in dem untersuchten Falle, venöse Kavernome

mit Lymphangiomen vergesellschaften können, weist auf einen ähnlichen Entstehungsmodus hin. Da weder Unterbindung des Ductus thoracicus, noch Verlegung grosser Lymphstämme zur Lymphangiombildung führen, so kann der Lymphstauung höchstens ein begünstigender Einfluss für die Ausbildung der Lymphangiome zugeschrieben werden. Auch Krýnski meint, dass in den Lymphangiomen ausser Erweiterung der normalen Lymphgefässe und -räume stets Neubildung solcher vorhanden ist, und Beneke (11) bringt in einem mit von Lesser zusammen beobachteten Falle, dessen anatomische Untersuchung er machte, den Nachweis, dass das Lymphangioma tuberosum multiplex (Kaposi) ebenfalls auf Neubildung von Lymphgefässen beruht. Er fand in der Kutis kugelförmige Hohlräume, deren Wand von dicht gestellten platten Zellen gebildet wurde; wenn schon aus der Dichtigkeit der Aneinanderlagerung der Endothelien auf lebhafte Wucherung derselben geschlossen werden durfte, so ging das weiter daraus hervor, dass die hyalinen Ausfüllungen der neugebildeten Hohlräume durch eine hyaline Umwandlung rasch wuchernder Endothelien entstanden sein mussten. Auch Bayer (2) vertritt die Auffassung, dass die kavernösen Lymphangiome sich durch Zellwucherungen bilden. Er verlegt die erste Anregung zur Entstehung der Tumoren in die perivaskulären Lymphräume, in denen zunächst eine Wucherung der Perithelien eintreten soll; dann treten Rundzellen auf und das mit dem Bindegewebe der Gefässcheiden zusammenhängende Fett- und lockere Zellgewebe beteiligt sich durch Kernvermehrung und Vergrösserung der Zellen an der Wucherung. Auf die weiteren Beziehungen, welche nach Bayer sich zwischen der Wucherung der Lymphgefässzellen und des Fettgewebes ergeben sollen, kann hier nicht näher eingegangen werden, da die Bayerschen Anschauungen hier nur so weit in Betracht kommen, als sie überhaupt die Bildung der Lymphangiome auf Zellwucherungen zurückführen. Weniger entschieden tritt Samter für den proliferativen Charakter der Lymphangiome ein; unter 7 Lymphangiomen der Mundhöhle, die er untersuchen konnte, befanden sich 5 warzen- und knotenförmige, die gegen die gesunde Schleimhaut scharf abgegrenzt waren und kleinste stecknadelkopfgrosse bis hirskorngrosse wasserklare Bläschen enthielten. Ihre Genese konnte nicht ganz aufgeklärt werden. Mitunter war Lymphgefässneubildung evident, in anderen Fällen schien es sich nur um Erweiterungen von Lymphgefässen zu handeln, während endlich auch Kombination beider Momente vorhanden waren. Ich glaube, dass die Verhältnisse bei den Lymphangiomen nicht wesentlich anders liegen, wie bei den Hämangiomen, d. h. dass auch hier Fälle von scheinbaren Neubildungen vorkommen, die nur durch Erweiterung präexistierender Lymphräume und Schwund des Zwischengewebes zurückzuführen sind. Seltenere Lokalisa-

tionen von Lymphangiomen werden von Barbacci (1) und Kruse (8) mitgeteilt. Ersterer fand in der Milz eines an chronischer Lungentuberkulose verstorbenen Individuums mehrere zwischen stecknadelkopf- und haselnussgrosse Geschwülste, welche aus einem System mit einander kommunizierender Kammern bestanden und fadenziehende gelbliche Flüssigenthielten. Die Höhlen waren mit einer kontinuierlichen Schicht platter Endothelien ausgekleidet und enthielten Fibrin und Lymphzellen. Ähnliche Neubildungen sollen bisher nur 2mal von Fink beobachtet worden sein. Ob es sich wirklich um Lymphangiome gehandelt hat, kann man nach den Untersuchungen Reugglis[1]) noch für zweifelhaft halten; denn er konnte im Anschluss an Ribbert die Hohlräume von abgeschnürtem Peritonealepithel ableiten; auch ich habe dicht unter der Milzoberfläche 2mal Cysten beobachtet, die mit niedrigem Endo- oder Epithel ausgekleidet waren und hyaline Massen und Lymphzellen enthielten, die ja aber selbstverständlich auch erst später eingewandert sein konnten. Die oberflächliche Lage der Cysten in Barbaccis und in meinen Fällen könnte dafür sprechen, dass sie Reugglis Fall an die Seite zu stellen wären; freilich würde für Barbaccis Fall die kavernöse Beschaffenheit der Neubildung mehr in seinem Sinne zu verwerten sein. Kruse beschreibt einen Fall von kavernösem Chylangiom des Dünndarms bei einem 75jährigen Mann. Die cystischen Gebilde, welche dünnen, milchweissen Inhalt enthielten, bestanden aus kleinen Hohlräumen mit unregelmässigen Septen, welche mit einer Lage platter Zellen (Endothelien) ausgekleidet waren. Eine Kommunikation mit centralen Zottengefässen war nicht nachzuweisen. Kruse hat gemäss der herrschenden Auffassung gewiss Recht, wenn er seine Cysten als kavernöse Chylangiome ansieht. Mir ist es aber auf Grund der Untersuchung von 3 Fällen zweifelhaft geworden, ob die herrschende Auffassung die richtige ist und ob nicht zum mindesten ein Teil dieser mit milchiger Flüssigkeit angefüllter Cysten als Cysten der Lieberkühnschen Drüsen anzusehen ist. Das hier weiter auszuführen würde natürlich zu weit führen.

9. Sarkome.

a) Bau, Entwickelung und feinere Anatomie der Sarkome.

Litteratur.

1. Beneke, Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie. Ziegl. Beitr. Bd. 9. S. 440. 1891.
2. Hansemann, Studien über die Spezifizität, den Altruismns und die Anaplasie der Zellen. Berlin. A. Hirschwald. 1893.

1) Multiple Cysten der Milz. Dissertation. Zürich 1894.

3. Siegbert von Heukelomm, Sarkome und plastische Entzündung. Virch. Arch. Bd. 107. S. 393. 1887.
4. Klebs, Allgem. Pathologie. Abschnitt Sarkome. Bd. II. S. 711. 1889.
5. Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von versprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Arch. Bd. 135. S. 149. 1894.
6. Vitalis Müller, Über celluläre Vorgänge in Geschwülsten. Virch. Arch. Bd. 130. S. 512. 1893.
7. Steinhaus, Über abnorme Einschlüsse in den Zellkernen menschlicher Gewebe. Centrbl. f. allgem. Pathologie. Bd. II. S. 593. 1891.
8. Stroebe, Über Kernteilung und Riesenzellenbildung im Knochenmark. Ziegl. Beitr. Bd. 7. S. 339. 1890.
9. Derselbe, Zur Kenntnis verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Ziegl. Beitr. Bd. XI. S. 1. 1892.
10. Unna, Die Histopathologie der Haut. Berlin 1894.

Während von Virchow und in neuester Zeit auch noch von Klebs (4) und Thoma (Lehrbuch) die Sarkome und Carcinome als celluläre Geschwülste bezeichnet werden, deren charakteristische Merkmale in dem Überwiegen der Zellen vor der Intercellularsubstanz bestehen, ist von Beneke (1), Hansemann (2) und Lubarsch (5) die Auffassung vertreten worden, dass auch die Sarkome komplizierter gebaute Neubildungen sind, bei denen man ein Geschwulststroma und Geschwulstparenchym unterscheiden kann. Beneke hat folgendes ausgeführt und Hansemann ist ihm später, scheinbar ohne Benekes Angaben zu kennen, darin gefolgt. Jedes Sarkom besitzt ein Sarkomgerüst und einen Sarkomkörper; nur letzterer ist das wuchernde Element, mögen es nun Nebennieren, Knochen-, Knorpel- oder einfache Bindgewebszellen sein. Schon durch die erste Zellwucherung muss eine Reaktion der Umgebung hervorgerufen werden, es muss gegen sie ein stärkerer Saftstrom gehen, wodurch dann namentlich eine Neubildung von Kapillaren erzeugt wird. Diese Verhältnisse sind da am leichtesten zu übersehen, wo morphologisch die Parenchymzellen von den Stromazellen gut geschieden sind — bei Hypernephrosarkomen, Chondro-, Osteo- und Angiosarkomen, während es bei den Fibrosarkomen und vielen typischen Spindelzellensarkomen schwer fällt, dieses Verhältnis zu demonstrieren. Hansemann (2) hebt in gleicher Weise hervor, dass man bei allen echten Sarkomen — von denen er, wie wir, die Lymphsarkome mit Recht trennt — gerade wie bei den Carcinomen zweierlei Gewebe deutlich unterscheiden kann: ein gefässführendes, als Stützsubstanz dienendes Stroma und ein Parenchym, nachdem wir dem Tumor den Namen geben — als Chondro-, Osteo-, Glio- u. s. w. Sarkom. Genau wie Beneke (1) sieht er den Grund für das nicht immer deutliche Hervortreten dieser beiden Tumorbestandteile in der nahen Verwandtschaft der beiden Bindegewebsarten, wie bei den Fibro- und Myxosarkomen; ist dagegen die Verwandtschaft

eine sehr entfernte, wie bei den Gefässepithelien und dem Bindegewebe, so entstehen die scharf geschiedenen alveolären Geschwülste, die man nach seiner Ansicht mit derselben Berechtigung zu den Carcinomen rechnen kann und vielleicht muss. Gegen diese Auffassung habe ich bereits früher (5) Einspruch erhoben. Wenn ich auch im ganzen die Beobachtungen von Beneke und Hansemann bestätigen kann, dass bei den meisten Sarkomen ein gefässhaltiges Stützgewebe von den Parenchymzellen unterscheidbar ist, so habe ich doch andrerseits hervorheben müssen, dass diese Eigenschaft durchaus nicht nur den Carcinomen und Sarkomen zukommt, sondern auch bei anderen einfach-histioiden Neubildungen nachweisbar ist, wie z. B. den Fibromyomen des Uterus. Liegt doch in dem Nachweis eines besonderen Geschwulststromas auch der Hauptangelpunkt der Klebschen Lehre von der Holoblastose; zweifellos hat er darin Recht, dass bei jeder autonomen Neubildung ausser der eigentlichen Geschwulstzellenwucherung eine Blutgefässneubildung nachweisbar ist und Beneke (2) scheint seine Auffassung auch selbst verallgemeinern zu wollen, wenn er S. 464 seiner Arbeit darauf hinweist, dass durch seine Beobachtungen die Einheitlichkeit aller echten Tumoren gezeigt würde. Aber der Schluss von Hansemann, dass die alveolären Sarkome mit derselben Berechtigung zu den Carcinomen gerechnet werden könnten oder müssten, würde unmittelbar dazu führen müssen, sämtliche Sarkome zu den Krebsen zu stellen. Denn nach den eigenen Ausführungen Hansemanns besteht der ganze Unterschied zwischen den Fibrosarkomen und Alveolärsarkomen bezw. Endotheliomen darin, dass bei letzteren der Unterschied zwischen Sarkomparenchym und Stroma deutlicher hervortritt infolge der grösseren Verschiedenheit der beiden Zellarten. Der Unterschied zwischen echten Carcinomen und Alveolärsarkomen bezw. Peri- und Endotheliomen ist vielmehr sowohl ein morphologischer, wie biologischer. Der morphologische liegt darin, dass bei den Carcinomen — auch bei den medullärsten, stromaärmsten Formen — das Stroma nie ausschliesslich aus Blutgefässen besteht, während dies bei den genannten Sarkomformen die Regel ist. Freilich kann auch eine geringfügige Bindegewebswucherung um die Gefässe an einzelnen Stellen der Geschwulst beobachtet werden; in den meisten Fällen bekommt man aber überwiegend oder ausschliesslich die bekannten Angiosarkombilder, die sich speziell von den Carcinomen dadurch unterscheiden, dass das Stroma nur von Gefässen gebildet wird. Ein solches Bild allein beweist bereits, dass es sich nicht um epitheliale Neubildung im gewöhnlichen Sinne (d. h. von Deck- und Drüsenepithelien ausgehende Bildung) handeln kann, weil bei diesen stets die Wucherung des Bindegewebes bei der Stromabildung überwiegt und die der Gefässe zurücktritt. Deswegen ist es gar nicht nötig, erst die jüngsten Stellen, an denen eventuell der Über-

gang normalen Gewebes in Geschwulstgewebe aufgefunden werden kann, aufzusuchen, sondern es genügt zu differentiell-diagnostischen Zwecken darauf zu achten, ob überall oder wenigstens vorwiegend in der Geschwulst das Stroma von Blutgefässen allein oder Bindegewebe gebildet wird. Dass auch dann noch Fälle vorkommen können, in denen es schwer ist, zu entscheiden, ob man es mit einem echten Carcinom zu thun hat oder nicht, muss man Hansemann ohne weiteres zugeben. Aber ebensowenig, wie man in der Botanik oder Zoologie eine Einteilung in verschiedene Arten und Unterarten aufgiebt, weil an den Grenzgebieten einige strittige Formen vorkommen, könnte es für die Geschwulstlehre einen Nutzen bringen, den Unterschied zwischen Alveolärsarkomen und Carcinomen ganz aufzugeben, weil es immer einige Fälle geben wird, über die eine Einigung schwer erzielt werden kann; da vor allem die Konsequenzen zu sehr grossen Übelständen führen würden und man dann jedes — auch nicht sarkomatöses — Peri- oder Endotheliom als Carcinom oder wenigstens Adenom bezeichnen müsste und damit den Begriff der Drüse wesentlich abändern würde. Auch noch ein zweites morphologisches Differenzierungsmerkmal zwischen Carcinom und Arveolärsarkom sei hier angeführt, welches schon von Waldeyer angegeben war und von Beneke wieder verwertet worden ist; das ist die Thatsache, dass in vielen Alveolärsarkomen die Zellen nicht einfach durch Kittsubstanz, sondern durch spärliche Intercellularsubstanz sich miteinander zusammenfügen. Aber dieses Kriterium ist mit Vorsicht dahin zu gebrauchen, dass es zwar beweist, dass es sich nicht um Carcinom handelt, während das Fehlen von Intercellularsubstanz dagegen nicht beweist, dass es sich nicht um Sarkom handeln kann. Da kommt dann aber die Berücksichtigung des Verhaltens des Geschwulststromas dazu. Um auf den 2. mehr biologischen Grund einzugehen, der zur Aufrechterhaltung der Unterscheidung zwischen Sarkom und Carcinom zwingt, so habe ich bereits darauf hingewiesen, dass trotz grösster morphologischer Ähnlichkeit die Blut- und Lymphgefässepithelien physiologisch eine andere Bedeutung haben, wie Deck- und Drüsenepithelien. Mag auch der Unterschied kein ganz prinzipieller mehr sein, nachdem durch Heidenhain nachgewiesen ist, dass die Lymphbildung kein reiner Filtrationsvorgang ist, sondern auch hier eine Art von Zellsekretion mitspielt, so bleibt doch namentlich den Drüsenepithelien gegenüber der wesentliche Unterschied bestehen, dass diese in präformierte Räume spezifische Substanzen absondern.

Während durch die eben hervorgehobenen Punkte die Unterscheidung zwischen Sarkom und Carcinom gesichert ist, bleibt es auf der anderen Seite noch übrig, die Abgrenzung gegenüber dem Fibrom und den entzündlichen Neubildungen vorzunehmen. Was die Unterscheidung vom

Fibrom anbetrifft, so ist die Grenze zum Sarkom keine ganz scharfe, da alles auf das Verhältnis zwischen Zellen und Intercellularsubstanz ankommt, wobei auch noch Rücksicht auf den Mutterboden genommen werden muss. So sind z. B. die reinen Fibrome des Ovariums, in dem normalerweise sehr zellreiches Bindegewebe vorhanden ist, meist so zellreich, dass man sie in einem anderen Organ ohne weiteres als Fibrosarkome bezeichnen würde. Siegbert v. Heukelomm (3) hat auch noch angegeben, dass bei den eigentlichen Sarkomen die Intercellularsubstanz völlig homogen und nie fibrillär ist, so dass bei dem Vorhandensein fibrillärer Zwischensubstanz die Diagnose auf Fibrom oder Fibrosarkom gestellt werden müsse. Er sieht ferner den Unterschied gegenüber der plastischen Entzündung 1. darin, dass bei den Sarkomen die alten Bindegewebszellen fehlen und in ihnen die Zellen eine Vorliebe zur atypischen Teilung und Riesenzellenbildung besitzen, 2. die verschiedenen Zellformen in den Sarkomen ausgeprägter und kräftiger differenziert sind, als die analogen Formen bei der entzündlichen Neubildung. Weiter betont er, dass den Sarkomzellen die Fähigkeit der Gewebsbildung völlig abgeht und sie daher den vielfach für sie angewandten Ausdruck der „embryonalen Bindegewebszellen" nicht verdienen und auch Beneke (1) hat bereits darauf hingewiesen, dass die für das Bindegewebe charakteristische Funktion, die Empfindlichkeit gegen Fremdkörper und die daraus folgende Neigung zur Organisation den Sarkomzellen abgeht. Klebs (4) bestreitet das allerdings und meint, dass eine Umwandlung von Sarkomzellen in gewebsbildende Elemente keineswege ausgeschlossen wäre, da man namentlich bei den Epuliden Rückbildungsvorgänge wahrnehmen könne. Auch Hanau steht im wesentlichen auf dem Standpunkt Benekes und Heukelomms, wenn er durch seinen Schüler Wolfensberger[1]) erklären lässt, dass das Spindelzellensarkom keine rund- und epitheloidzellige Vorstufe hat, wie das Spindelzellengewebe der Bindegewebsregeneration. Klebs glaubt dagegen zur Unterscheidung einen grösseren Wert auf den Gefässreichtum und die Beschaffenheit der Blutgefässe legen zu sollen, welche sehr weit und klaffend zu sein pflegen; Hansemann (2) führt auch an, dass bei vielen Sarkomen den Gefässen besondere Wandungen fehlen, so dass das Blut einfach in den Hohlräumen der Geschwulst selbst cirkuliert. — Ich glaube, dass die meisten der angeführten Punkte cum grano salis zur differentiellen Diagnose verwertet werden können. Am wenigsten Bedeutung möchte ich noch dem von Heukelomm so stark betonten Mangel an Lymphbahnen zuschreiben, wodurch er auch in gewisser Beziehung die enorme Proliferationsfähigkeit der Sarkomzellen erklären will; denn es ist dieser Mangel durch-

[1]) Über ein Rhabdomyom der Speiseröhre. Ziegl. Beiträge. Bd. XV. 1894.

aus nicht in allen Sarkomen vorhanden, vielmehr lässt sich nicht selten in ein und demselben Sarkom, besser aber noch bei dem Vergleich primärer Herde mit Recidiven nachweisen, dass der Mangel der Lymphbahnen nicht die Ursache, sondern die Folge der starken Zellwucherung ist. — Die Beschaffenheit der Blutgefässe ist, wie Klebs selbst zugiebt, nicht in allen Sarkomen gleichartig und ich möchte noch hinzufügen, dass klaffende dünnwandige Gefässe auch im Granulationsgewebe vorkommen. Trotzdem kann das Verhalten der Blutgefässe unter Umständen differential-diagnostisch von grossem Werte sein. Das ist besonders der Fall, nach meiner Meinung, bei obliterierenden Angiomen jugendlicher Personen. Schon an und für sich fällt es bei grösseren Angiomen jugendlicher Individuen auf, dass sich zwischen den neugebildeten, sehr dickwandigen und engen Kapillaren ein an Spindelzellen äusserst reiches Gewebe befindet, so dass an vielen Stellen eine grosse Ähnlichkeit mit Sarkomgewebe entsteht. Ich habe nun vor einiger Zeit einen sehr blutreichen, polypösen Tumor der Rückenhaut eines Kindes und einen grauroten, ziemlich festen Tumor der Milz eines 14 Jahre alten Mädchens untersucht, die zunächst durchaus den Eindruck von Spindelzellensarkomen machten, sich aber bei genauster Untersuchung doch mit grosser Wahrscheinlichkeit als obliterierende Angiome entpuppten. Namentlich bei dem Tumor der Rückenhaut machte der klinische Verlauf die Annahme unmöglich, dass wirklich ein Spindelzellensarkom bestand, und in beiden Fällen bestand der ganze Unterschied gegenüber den gewöhnlichen Spindelzellensarkomen in der ausgeprägten Engigkeit und Dicke der Kapillaren, welche in sehr grosser Menge in den Neoplasmen vorhanden waren. Ähnliches gilt auch von den sogenannten Riesenzellensarkomen des Zahnfleisches, die bekanntlich durchaus gutartige Neubildungen sind, und nur histologisch, aber nicht biologisch, mit echten Sarkomen übereinstimmen; auch kommt es hier wirklich mitunter vor, dass eine Art von Granulationsgewebe gebildet wird, wie ich neulich in einer, dickwandige Gefässe mit verkalkter Wandung enthaltenden Epulis gesehen habe. Ich glaube daher, dass auch diese Epuliden eigentlich von den Sarkomen zu trennen sind. — Somit dürfte in der That der Mangel der Organisation ein wesentliches Charakteristikum der Sarkome sein.

Was nun die Entwickelung der Sarkome anbetrifft, so ist bekanntlich Ackermann[1]) so weit gegangen, alle Sarkome von einer Wucherung der Gefässwandungen ableiten zu wollen und auch Klebs (4) scheint auf diesem Standpunkt zu stehen, wenn er die besondere Bezeichnung „Angiosarkome“ verwirft, weil alle Sarkome in ihren früheren Entwickelungs-

---

1) Zur Histologie und Histogenese der Sarkome. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Nr. 233 u. 34.

stadien Angiosarkome wären. Beneke (1) ist dieser Ansicht besonders entschieden entgegengetreten, indem er auseinandersetzt, dass auch die neugebildeten Gefässe in Sarkomen nicht sarkomatös erkranken, sondern durch Kernform, Grösse und Gestalt der Zellen von den eigentlichen Sarkomzellen scharf unterschieden sind. Nur dadurch, dass die Sarkomzellen unmittelbar dicht den jungen Kapillaren anliegen, würde das Bild einer sarkomatös gewucherten Gewässwand vorgetäuscht, zumal die Sarkomzellen in der Nähe der Gefässe infolge der guten Ernährung besonders gut sich entwickelten. Dadurch, dass der Sarkomstrang mit seinem centralen Gefäss einem vorwuchernden Gefäss analog ist und die ganze Geschwulst sich aus solchen Strängen aufbaut, würde das Bild einer sarkomatösen Gefässwandwucherung vorgetäuscht. Wäre das aber wirklich der Fall, so müssten auch die Endothelien sarkomatös erkranken, was aber abgesehen von dem metastasierenden „Endothelioma intravasculare" nie der Fall sei, indem man zwar Schwellungen der Endothelzellen, aber keine der Sarkomwucherung analoge Teilung wahrnimmt. So gerechtfertigt Benekes Opposition ist, wenn sie Ackermanns Ansicht als zu weitgehend und exklusiv bekämpft, so sehr scheint sie mir doch über das Ziel hinauszuschiessen, wenn sie nur den Tumoren, welche durch Wucherung von Gefässendothelien entstehen, den Charakter als Angiosarkome zugestehen will, denn ebenso wie die Endothelien besitzen auch die Perithelien die Fähigkeit der Wucherung und es können von ihnen zunächst Gefässe gebildet werden, welche für die Geschwulstentwickelung bestimmend sind, ohne dass daran stets auch eine Wucherung der Endothelien anzuschliessen braucht. Wenn man auch zugeben muss, dass die Annahme der Verschleppung ganzer Gefässwandkeime für die Erklärung des übereinstimmenden Baues der Metastasen etwas gezwungen ist, so scheint doch besonders der morphologische Charakter vieler Angiosarkome auf eine derartige Beziehung zu den Perithelien hinzuweisen. Ich gebe gern zu, dass ein grosser Teil der perivaskulären Sarkome nicht echte Angiosarkome sind, d. h. vor allem diejenigen, welche Rund- oder Spindelzellensarkome mit Intercellularsubstanz sind; solche aber, welche ganz nach Art von Endotheliomen aus epithelartigen, nur durch Kittsubstanz verbundenen Zellen bestehen, die sich als ein Mantel um Gefässe mit mehr oder weniger normalen Endothelien lagern, können nach meiner Meinung nicht gut anders, wie durch Wucherung von Adventitiazellen erklärt werden. Auch bei dieser Ansicht kann man ruhig den Ausführungen Benekes beistimmen, welcher die mit der Gefässanordnung der primären Tumoren übereinstimmenden Gefässbildung in den metastasischen Knoten nicht auf die Verschleppung eines Gefässkeimes zurückführen, sondern durch die gleichen für die Gefässbildung bestimmenden Momente erklären will.

Die feinere Anatomie der Sarkomzellen ist von den verschiedensten Seiten einem genaueren Studium unterworfen worden, z. T. in der Hoffnung bereits an den einzelnen Zellen Charakteristica zu finden, welche eine Unterscheidung gegenüber ähnlichen Zellen (anderer Tumoren und der entzündlichen Neubildungen) gestatten würden. Die Darstellung dieser Untersuchungen geschieht am besten in der Weise, dass wir zunächst betrachten 1. den Kern der Sarkomzellen im ruhenden Zustand, 2. das Protoplasma der Sarkomzellen, 3. den Teilungsmodus der Sarkomzellen, 4. die Leukocyten in Sarkomen.

ad. 1. Wenn Pfitzner (Virch. Arch. Bd. 103) die Kerne der Geschwulstzellen als chromatinarm bezeichnete und darin eine Annäherung an den Typus embryonaler Kerne sehen wollte, so ist dem besonders wohl für die Sarkome widersprochen worden. Sowohl von Heukelomm (3) wie Klebs (4) und Beneke (1) heben den grossen Chromatingehalt der Sarkomzellkerne hervor. Klebs und Heukelomm schildern die Kerne als auffallend gross; ihre Form ist entsprechend der Zellform, bald elliptisch, bald dreieckig, bald rund oder auch viereckig. Die Angabe Heukelomms, dass eine Kernmembran fehlt, wird von Klebs mit Recht bestritten; auch ich habe stets deutliche Kernhülle nachweisen können, wenn die Zellen noch gut erhalten waren. Der Kerninhalt ist je nach dem Alter der Kerne und Zellen verschieden, in ganz jungen, stark wuchernden Sarkomen stets äusserst chromatinreich, in Form von dicht gelagerten, kleinen annähernd gleich grossen Körnern. Später nimmt der Chromatingehalt ab und es tritt ein zierliches Fadennetzwerk hervor, das sich nur schwer färbt; daneben sind 1—2 Kernkörperchen vorhanden. Die Hyperchromatose, welche Klebs auf eine zu reichliche Aufnahme der aus Leukocytenkernen stammenden Chromatinsubstanz beziehen will, bildet nach seiner Meinung in Sarkomen die Regel. Hiergegen hat sich Stroebe (9) gewendet, indem er einerseits angiebt, dass die verschiedenen Sarkome und im einzelnen Falle die verschiedenen Geschwulstpartieen den allervariabelsten Chromatingehalt aufweisen, andererseits auch der Auffassung widerspricht, dass die Hyperchromatose durch eine vermehrte Aufnahme von Kernchromatin zu stande kommt. Indem er zunächst darauf hinweist, dass ein der Hyperchromatose sehr ähnlicher Zustand mit Pfitzners „morphologischer" Kerndegeneration identisch ist, trägt er eine Reihe von Beobachtungen zusammen, die dafür sprechen, dass die Hyperchromatose der Geschwulstzellen ebenfalls auf einem regressiven Vorgang beruht. Die schon von Klebs hervorgehobene Beobachtung, dass die hyperchromatischen Kerne meistens herdförmig vorkommen und in der Nähe von Leukocytenanhäufungen liegen, deutet Stroebe nicht mit Unrecht dahin, dass die Leukocyten sich eben deswegen in der Nähe der hyperchromatischen Kerne an-

häufen, weil hier sich Zellzerfall ausbildet. Weiter weist er auf die Veränderungen des Protoplasmas (Schrumpfung, schollige Zerklüftung, fettige Entartung) hin, die sich besonders häufig in Zellen mit hyperchromatischen Kernen findet. Hansemann hat zwar mit Recht auseinandergesetzt, dass man 1. den Chromatinreichtum eines ruhenden Kernes nur schwer richtig beurteilen kann und 2. nicht gut festzustellen ist, was aus einem ruhenden chromatinreichen Kerne wird, ob er der Chromatolyse anheimfällt oder sich noch zur Teilung anschicken wird und auch Pfitzner (a. a. O. S. 290) hat auf die grosse Ähnlichkeit mancher Kerndegeneration mit Frühformen der Mitose aufmerksam gemacht — immerhin scheint mir doch die Stroebesche Ansicht den Thatsachen am meisten zu entsprechen. Abgesehen davon, dass in der That in vielen Zellen mit Hyperchromatose der Kerne deutliche regressive Veränderungen am Zellinhalt auftreten, lässt sich zeigen, dass die Hyperchromatose ausser in Sarkomen vornehmlich unter Bedingungen auftritt, bei denen ein Zellzerfall oder wenigstens sicher keine Zellneubildung stattfindet. Ich habe z. B. gezeigt, dass die unter verschiedenen krankhaften Bedingungen oder experimentell auf dem Blutwege verschleppten Leber- und Placentarzellen schon nach wenigen Tagen ausgesprochene Hyperchromatose erkennen lassen, an die sich stets Chromatolyse anschliesst; ferner habe ich Hyperchromatose beobachtet 1. in anämischen Infarkten von Kaninchen im Beginn der Nekrose und weit entfernt von denjenigen Partieen, in denen Mitosen beobachtet werden, 2. in zertrümmerten oder stehen gebliebenen Herzmuskelfasern bei Herzinfarkten und Herzschwielen, 3. in manchen Herzmuskelfasern bei der braunen Atrophie des Myokards. Hiermit stimmen auch die Beobachtungen von H. Schmaus und Albrecht[1]) überein, welche mit Sicherheit durch experimentelle Untersuchungen den Nachweis führten, dass es Formen der Kerndegeneration giebt, bei welchen eine Umlagerung des Chromatins das wesentliche ist und sowohl die Kernwand- wie die Gerüsthyperchromatose eine grosse Rolle spielt. Freilich betonen auch sie, dass es Kernwandhyperchromatosen giebt, an denen noch keine Degenerationserscheinungen wahrzunehmen sind. Geht schon aus meinen und Schmaus Beobachtungen mit Sicherheit hervor, dass die Kernhyperchromatose in vielen Fällen ein degenerativer Prozess ist, so wird das für die Neoplasmen im besondern noch durch folgende Momente bewiesen: 1. man findet ausgesprochenste Hyperchromatose in Sarkomen mit wenig Mitosen meist an der Oberfläche, wo durch allerlei äussere Einflüsse der Zellzerfall zuerst beginnt. 2. Auch in nicht destruierenden Neubildungen (Papillomen etc.) findet man hyperchromatische Kerne, aber nur an solchen Stellen, wo

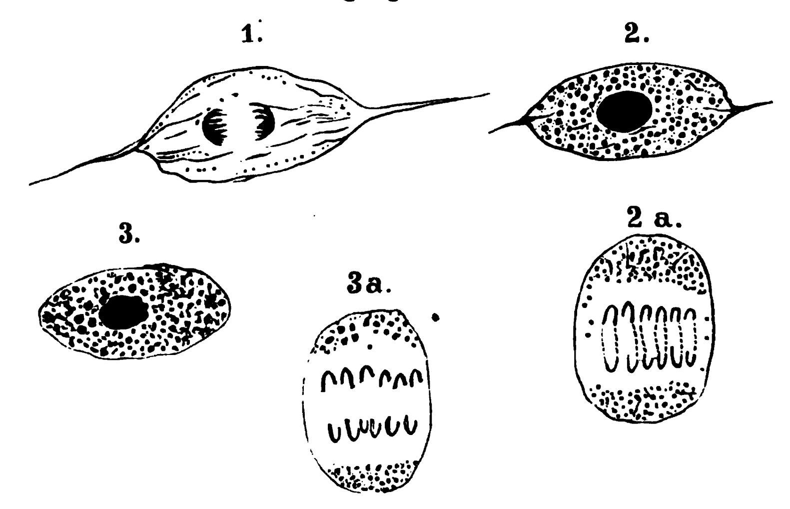
1) Über Karyorrhexis. Virch. Arch. Bd. 138. Supplementheft. S. 1.

durch äussere Reize (z. B. therapeutische Eingriffe) ein Zellzerfall eingeleitet wird. Wenn somit die in den Sarkomen so besonders häufige Hyperchromatose weder ein progressiver Vorgang ist, noch etwas Spezifisches darstellt, so möchte ich doch hervorheben, dass sie in diagnostischer Beziehung von Wert sein kann, denn sie fehlt in Sarkomen fast niemals, wird jedenfalls in keiner andern Geschwulst so häufig gefunden, wie in Sarkomen, so dass sie neben anderen Momenten thatsächlich zur Diagnose mit benutzt werden kann. Was die Kernkörperchen der Sarkomzellen anbetrifft, so hebt Klebs hervor, dass sie in jungen, stark wuchernden Sarkomen stets und zwar oft doppelt vorhanden sind, und das sie intensive Färbbarkeit besitzen. Von anderen Autoren ist den Kernkörperchen wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden; ich habe (5) darauf hingewiesen, dass sie in den hypernephroiden Sarkomen der Niere sich dadurch besonders auszeichnen, dass sie mit sauren Anilinfarbstoffen abweichend vom Kern gefärbt werden können und dass eine Doppelfärbung von Kern und Kernkörperchen hier leicht gelingt. Wenn in diesem besonderen Falle diese Eigentümlichkeit auf die Abstammung der Zellen hindeutet, so möchte ich an dieser Stelle darauf anfmerksam machen, dass auch bei anderen Sarkomen eine verschiedene Färbung von Kern und Kernkörperchen gelingt z. B. mit der Weigertschen, Biondischen, Russelschen Methode; nur verhalten sich dabei die Kernkörperchen in den verschiedenen Zellen derselben Geschwulst verschieden; einzelne nehmen die Farbe der Kerne, andere dagegen die Farbe der Stützsubstanzen an. Man kann daraus wohl schliessen, dass auch die Kernkörperchen in den Sarkomzellen sich in verschiedenen Lebenszuständen befinden, die wahrscheinlich auch regressiver Natur sind. Mitunter färben sich sogar einzelne Teile der Kernkörperchen verschieden, so dass die Peripherie sich mit dem sauren, das Centrum mit dem basischen Anilinfarbstoff tingiert oder auch umgekehrt.

ad. 2. Was die Struktur des Protoplasmas der Sarkomzellen anbetrifft, so ist es schwer etwas allgemeines darüber festzustellen. Schon die Form der Sarkomzellen ist bekanntermassen sehr verschieden, so dass man Rund-, Spindel- und Riesenzellensarkome unterscheidet; bei der Struktur des Protoplasmas kommt noch dazu, dass es je nach Alter und Proliferationsfähigkeit der Geschwulst verschiedenartig sein kann. Wenn z. B. van Heukelomm das Protoplasma der Sarkomzelle als lichtopak und das Eosin „lichtgraurot“ gefärbt bezeichnet, so ist das eine recht weit getriebene Schematisierung; da man in nicht wenigen Sarkomen kaum eine Zelle zu treffen braucht, welche dieser Beschreibung entspricht. Wichtiger und richtiger ist es, wenn er hervorhebt, dass die Abspaltung fibrillärer Intercellularsubstanz nur bei langsam wachsenden Fibrosarkomen zu beobachten war. Ich halte das sogar für eine Thatsache von prinzipieller Bedeutung

und habe dem Verhalten der Sarkomzellen nach dieser Richtung besondere Aufmerksamkeit geschenkt an Präparaten die möglichst lebensfrisch in Flemmingscher, Zenkerscher oder Altmannscher Flüssigkeit fixiert waren. Es haben sich dabei im wesentlichen drei Typen von Sarkomzellen ergeben, die schematisiert nebenbei abgebildet sind.

Typus 1 kommt nur in Fibrosarkomen und auch dort nur in den festesten, zellärmeren Partieen vor; entspricht im wesentlichen dem Typus normaler Bindegewebszellen; besonders in Präparaten, die nach Flemming oder Reinke mit Gentiana-Orange gefärbt sind, sieht man während der



Mitose die fädige Struktur des Protoplasmas; zwischen den Fäden feine Körnchen; auch in Altmann-Präparaten demonstrierbar.

Typus 2. In festeren Spindelzellensarkomen vorkommend; ausgesprochene Granularstruktur des Protoplasmas, nur in der Peripherie kleine, dünne Fäden nachweisbar; sowohl in der ruhenden, wie in der sich teilenden Zelle. Während der Teilung (2a) ziehen sich die Körner etwas zurück, so dass um den Kern herum eine lichte Zone bleibt.

Typus 3. In sehr vielen Sarkomen, besonders auch in Riesenzellensarkomen vorkommend. Das Protoplasma grob und fein granuliert, nirgends fibrilläre Struktur nachweisbar. Die Granulierung im Ruhezustand sehr dicht, wird während der Teilung erheblich lockerer; die Granula vielfach nur noch in der äussersten Peripherie angehäuft (3a).

In ein und demselben Sarkom können alle drei Typen vorkommen, Typus 3 am häufigsten in rasch wachsenden Sarkomen mit vielen Mitosen. — Die prinzipielle Bedeutung dieser Befunde scheint mir darin zu liegen, dass der Mangel der Intercellularsubstanz durch die veränderte Fähigkeit der Zelle bedingt ist, welche in der Abweichung von der normalen Struktur der Bindegewebszelle ihren morphologischen

Ausdruck findet. Und man könnte dann daran denken, dass eine fibrilläre Intercellularsubstanz deswegen nicht gebildet werden kann, weil die Proliferation der Zellen eine überstürzte ist und somit jede einzelne Zelle nicht Zeit findet, den Höhepunkt ihrer funktionellen Ausbildung zu erreichen. Freilich ist es auch bei diesen Befunden recht schwer festzustellen, was bereits in das Gebiet der Zelldegeneration hineingehört; doch glaube ich, dass die Formen, die man nur in ganz jungen Knoten und nur bei Anwendung der oben genannten Methode zu sehen bekommt, einigermassen der Norm entsprechen. Anders ist es allerdings mit den Granulationen, die man auch bei gewöhnlicher Konservierung zu sehen bekommt, wobei dann auch die Grössenunterschiede der einzelnen Granulationen bedeutender zu sein pflegen. Hier tritt die Veränderung des Zellinhalts auch dadurch hervor, dass die Granula verschiedene Tinktionsfähigkeit besitzen können. — Die übrigen Besonderheiten, die man oft genug am Protoplasma der Sarkomzellen antrifft, wie Vakuolenbildung, Zerklüftung, Auftreten von Hyalin und Fetttröpfchen, gehören in das Gebiet der regressiven Veränderungen. Die Pigment- und Glykogenbildung dagegen scheinen der Ausdruck eines besonders gearteten Stoffwechsels zu sein. Während auf die pigmentierten Sarkome unten noch näher eingegangen werden muss, sei bezüglich der Glykogenbildung in der Hauptsache auf das Kapitel über die Glykogendegeneration verwiesen. Nur das sei hier noch festgestellt, dass Glykogen in Knochen- und Hodensarkomen fast regelmässig vorkommt und dass es der Ausdruck einer embryonalen Abstammung zu sein scheint. Nicht aber lassen sich direkte Beziehungen zur Mächtigkeit der Proliferation nachweisen, indem sowohl in äusserst rasch wachsenden Sarkomen Glykogen fehlen, als auch in nur mässig schnell wachsenden vorhanden sein kann. Ob die Meinung von A. Brault (Société d'anatomie d. Paris, 9. Nov. 94) dass die Menge des Glykogens der Proliferationskraft der Neubildung entspricht, richtig ist, dürfte auch noch näher zu untersuchen sein.

ad 3. Was den Teilungsmodus der Sarkomzellen anbetrifft, so ist besonders der indirekten Kernteilung und der Kernfragmentierung Aufmerksamkeit geschenkt worden. Die indirekte Kernteilung kommt in Sarkomen, wie in fast allen, besonders rasch wachsenden Neubildungen, in ausgedehnter Weise vor. Klebs hat allerdings angegeben, dass er in Sarkomen viel spärlicher Mitosen auffinden konnte, wie in Carcinomen; wenn er selbst schon keinen so grossen Wert darauf legte, so haben die Untersuchungen von Stroebe, Vitalis Müller u. a. gezeigt, dass auch in Sarkomen die indirekte Zellteilung die grösste Rolle spielt. Ich selbst kann auch nur bestätigen, dass man gerade in Sarkomen eine ungeheuere Menge von Mitosen finden kann; es hängt das aber, wie immer, auch davon ab,

in welchem Stadium der Geschwulstentwickelung die Untersuchung vorgenommen wird. — Bezüglich der Lagerung der Karyomitosen innerhalb der Sarkome hat Stroebe (9) die Meinung ausgesprochen, dass wenigstens mitunter die Mitosen nicht diffus in der Geschwulst liegen, sondern Beziehungen zu den Blutgefässen oder (bei den Alveolärsarkomen) zu den Stromazügen erkennen lassen. So schildert er ein kleinzelliges Rundzellensarkom, das besonders an den Endothelien der kleinen Gefässe und den Zellen der ihnen zunächst anliegenden Geschwulstpartieen reichlich Kernteilungen darbot, sowie ein plexiformes Angiosarkom der Schilddrüse, in dem die centralen, den Blutgefässen direkt anliegenden Geschwulstzellen die grösste Anzahl von Mitosen aufwiesen. Er glaubt sogar, dass die periphere Lagerung der Karyokinesen in den Sarkomzellzügen in manchen Fällen als Unterscheidungsmerkmal dienen kann bei der „oft recht schwierigen Differentialdiagnose zwischen, Carcinom und Alveolarsarkom". Ich muss auf Grund meiner Erfahrungen die Stroebeschen Beobachtungen bestätigen, wenigstens für manche Fälle; aber es kommen auch Angiosarkome vor, in denen die Kernteilungen ganz unregelmässig verteilt liegen, wie das vor allem in den Sarkomen, die nicht in so engen Beziehungen zu den Blutgefässen stehen, geradezu die Regel ist. — Ein grösseres Interesse haben diejenigen Mitosen in Anspruch genommen, welche als „pathologische", von dem gewöhnlichen Typus abweichende bezeichnet werden. Schon Heukelomm hat in Sarkomen eine „atypische" Kernteilung beschrieben, die zur Bildung von Riesenzellen führen soll und wobei die Kernfiguren Kugelsegmente bilden sollen, deren konvexe Seiten einander zugekehrt sind und die manchmal noch mit einzelnen Fäden aneinanderhängen; aber Klebs hat mit Recht diesen Beobachtungen wiedersprochen, da es sehr zweifelhaft ist, ob die beschriebenen auf Fig. 5—11 abgebildeten Kernteilungen wirkliche Mitosen gewesen sind. — Er hat dagegen selbst zuerst auf das Vorkommen atypischer Mitosen aufmerksam gemacht, ohne allerdings gerade in Sarkomen denselben eine grössere Rolle zuzuweisen. Später ist die Frage eine brennende geworden durch die Hansemannschen Untersuchungen, welcher in Carcinomen drei Arten von atypischen Mitosen beobachtete, welche er für charakteristisch für diese Tumorgattung hält. Es sind das 1. die asymmetrischen Mitosen, 2. hypochromatische Mitosen, 3. Mitosen mit versprengten Chromosomen. — Ohne hier bereits auf die weitschauenden theoretischen Erörterungen Hansemanns näher einzugehen, sei folgendes hervorgehoben. Unter asymmetrischen Mitosen versteht Hansemann solche Teilungen, bei denen zwei Tochterzellen von verschiedener Chromosomenzahl gebildet werden und, wenn die Zellteilung schon eingetreten ist, Zellen von verschiedener Grösse entstehen. Hypochromatische Mitosen sind solche mit auffallend geringer Anzahl von

Chromosomen, während eine Versprengung von Chromosomen zwar auch unter normalen Verhältnissen vorkommt, aber dann als pathologisch betrachtet werden muss, wenn die versprengten Chromosomen ganz ausserhalb der Teilungsfigur oder sogar des Teilungsraumes liegen. — Während Hansemann in neuerer Zeit selbst angiebt, die hypochromatischen Formen und die Verirrung von Chromosomen in Carcinomen und Sarkomen gefunden zu haben, hält er noch daran fest, dass die asymmetrische Mitose nur in Carcinomen vorkommt. Entgegengesetzte Angaben liegen dagegen von Stroebe und Vitalis Müller vor, von denen letzterer allerdings nicht ganz sicher ist, ob die in zwei Sarkomen gefundenen Mitosen echte asymmetrische waren. Ich selbst glaube dagegen mit Sicherheit mehrmals in Sarkomen asymmetrische Mitosen gefunden zu haben und zwar 1. in einem Riesenzellensarkom der Schilddrüse, 2. in einem Angiosarkom der Parotis und 3. in einem grosszelligen Sarkom der Oberschenkelmuskulatur. Hypochromatische Formen und Versprengung von Chromosomen habe ich sogar verhältnismässig oft in primären und metastatischen Sarkomen gefunden und zwar, um so reichlicher, je rascher das Wachstum der Geschwulst war. — Auf die biologische Bedeutung der pathologischen Mitosen soll hier nicht näher eingegangen und in dieser Beziehung auf das Carcinomkapitel verwiesen werden. — Dass neben dieser bald reichlicher, bald spärlicher vorhandenen indirekten Kernteilung auch amitotische Kernteilung in Sarkomen vorkommt, darauf haben in Bestätigung von J. Arnolds Beobachtungen besonders Stroebe und V. Müller wieder hingewiesen. Und zwar tritt die amitotische Kernteilung sowohl als direkte Segmentierung, wie als indirekte Fragmentierung auf. Stroebe hat solche Formen vor allem in Sarkomen gefunden und es ist wohl kein Zweifel, dass wenigstens ein Teil der Sarkomriesenzellen durch indirekte Kernfragmentierung entsteht. V. Müller ging näher auf die biologische Bedeutung der amitotischen Kernteilung ein, ohne jedoch zu einem bestimmten Resultat zu kommen. Es scheint aber nach den neueren Untersuchungen von Schmaus und E. Albrecht sicher, dass vieles auch von Stroebes Beobachtungen in das Gebiet der Karyorhexis hineingehört, wobei ja entschieden Formen auftreten, die grosse Ähnlichkeit mit Mitosen haben können; so gehören wohl in der ersten Arbeit Stroebes die Figuren 6 bis 8 auf Tafel IX sicher in das Gebiet der Karyorhexis. Wenn somit diesen Bildern eine mehr regressive Bedeutung zugesprochen werden soll, so ist es doch nicht ausgeschlossen, dass sie zunächst einer Zellvermehrung dienen sollen, aber infolge der überstürzten Art der Teilung bald zu Grunde gehen. --

ad 4. Dem Auftreten der Leukocyten in bösartigen Neubildungen und vor allem in Sarkomen ist schon von Siegbert van Heukelomm

grössere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Er unterscheidet zwei Arten von Leukocyten; solche mit intensiv färbbaren runden Kernen und lichtem Protoplasma und solche, deren Kerne verschiedenartig gestaltet sind, Bisquitform aufweisen und nach seiner Auffassung als absterbende Gebilde aufzufassen sind; in rein sarkomatösen Tumoren will er sie nur spärlich gefunden haben, während sie um so häufiger vorkommen, je mehr sich die Tumoren den Fibrosarkomen näherten. Doch beruht diese Angabe wohl nur auf der zu geringen Anzahl der untersuchten Tumoren; im allgemeinen gilt auch für das Auftreten der Leukocyten in Sarkomen, dass sie um so reichlicher vorhanden sind, je zellreicher die Neubildung und je rascher daher lokale Zerfallsherde auftreten. Klebs und Stroebe beziehen zwar ihre Angaben über das Auftreten von Leukocyten in Tumoren hauptsächlich auf Carcinome, doch giebt Stroebe (9, S. 15) ausdrücklich an, dass er auch in den verschiedensten Sarkomen vereinzelte oder auch herdweise gruppierte Leukocyten gefunden habe; und Klebs hat bekanntlich seine Beobachtungen über das Auftreten von weissen Blutkörperchen in Geschwulstzellen verallgemeinert und zur Theorie der autonomen Neubildungen verwenden wollen, indem er annimmt, dass die in fixe Gewebszellen einwandernden weissen Blutzellen befruchtend einwirken und ihr Chromatin zum Aufbau neuen Zellmaterials hergeben. Die Klebsschen Beobachtungen über das Auftreten von Leukocyten in Geschwulst- und Stromazellen hat Stroebe durchaus bestätigt und in Anschluss an Nikikoroff unter dem Namen der Phagocytose zusammengefasst. Da er aber, ebenso wie Klebs, seine Beobachtungen nur an Carcinomen gemacht hat, soll erst dort genauer darauf eingegangen werden. Hier möchte ich nur darauf hinweisen, dass man die gleichen Beobachtungen auch in den verschiedensten Sarkomen, am reichlichsten nach meinen Erfahrungen in perivaskulären Sarkomen und Endotheliomen machen kann; und dass man ganz allgemein betrachtet diese Erscheinung dort am ausgedehntesten wahrnimmt, wo irgend welche regressive Prozesse in den Geschwülsten sich abspielen. — Der besonderen Art der in Sarkomen auftretenden Leukocyten ist verhältnismässig wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden, wenn man von den Angaben Unnas (10) über das Vorkommen von Plasmazellen in Sarkomen absieht. Freilich hält ja Unna selbst die Plasmazellen nicht für Leukocyten, sondern für Bindegewebszellen, die sich amitotisch geteilt hätten und ferner ist es schwer seinen Begriff der Plasmazellen festzulegen, da er fast alle Zellen, deren Protoplasma sich nach seiner Methylenblaumethode intensiv färbt, als Plasmazellen bezeichnet. Hält man sich aber nur an seine älteren Angaben und an das, was von Marschalkó[1])

[1]) Über die sogenannten Plasmazellen. Arch. f. Dermatol. und Syphilis. Sonderabdruck.

als Krümelzellen bezeichnet, so ist es wohl doch kaum zweifelhaft, dass es sich um Leukocyten handelt; denn das von v. Marschalkó hierfür angeführte Beweismaterial erscheint nahezu erdrückend. Diese Zellen finden sich nun nach Unna in Spindelzellensarkomen verhältnismässig selten oder sogar gar nicht im eigentlichen Sarkomgewebe; sondern sind nur an der Grenze zum gesunden Gewebe vorhanden. Auch von Marschalkó giebt an, die Plasmazellen oder Krümelzellen, wie er sie nennt, nur um die Gefässe herum in richtigen leukocytären Infiltraten gefunden zu haben. Stets aber wurden sie unvermittelt ohne jeglichen Übergang zu den Geschwulstzellen gefunden. Es wird damit und durch weitere Beobachtungen die Angabe Unnas widerlegt, dass bei den Rundzellensarkomen die Plasmazellen „ein regelmässiges Vorstadium der Sarkomzellen" bilden; was ja schon ohne weiteres ausgeschlossen werden dürfte, nachdem Marschalkó die leukocytäre Natur der Unnaschen Plasmazellen erwiesen. — Aber ausser diesen nur ausnahmsweise und hauptsächlich in der Peripherie von Sarkomen vorkommenden Leukocyten findet man noch andere Leukocyten nicht so selten in den verschiedenartigsten Sarkomen und zwar vor allem auch Zellen mit acidophiler Granulierung; oft allerdings sehr spärlich und nur in direktester Beziehung zu Blutgefässen oder grösseren Zerfallsherden; mitunter aber auch zahlreicher und diffus zwischen Sarkomzellen zerstreut und ohne dass direkte Nekrosen nachweisbar sind. Freilich handelt es sich auch dann wohl um einen Vorgang, der durch eine positive Chemotaxis veranlasst wird, wie auch daraus hervorgeht, dass auch innerhalb der Gefässe eine Ansammlung von Leukocyten nachweisbar ist. Je einfacher die Form der Sarkome und je gleichmässiger die Zellform, wie das bei Fibrosarkomen und Spindelzellensarkomen vorkommt, um so spärlicher ist die Zahl der Leukocyten; sobald jedoch eine ausgesprochene Polymorphie der Zellen eintritt und gar Hyperchromatose und indirekte Kernfragmentierung zu beobachten ist, werden Leukocyten so gut wie niemals vermisst. Man wird wohl mit Recht daraus schliessen dürfen, dass die Einwanderung und Ansammlung von Leukocyten durch Stoffe veranlasst wird, die beim beginnenden und vollendeten Zerfall von Geschwulstzellen frei werden; damit stimmt es auch überein, dass man in deutlich zerfallenen Geschwulstpartieen wohl regelmässig Leukocyten antrifft, und dass man die Erscheinungen der Phagocytose besonders reichlich an solchen Zellen beobachten kann, welche regressive Veränderungen an den Kernen (Karyorhexis und Karyolysis) erkennen lassen. — Dass sich die Leukocyteninfiltration zur richtigen Eiterung steigern kann, wird natürlich auch beobachtet; entweder dadurch, dass Mikroorganismen von aussen her in das Sarkom einwandern, oder dass von grösseren, namentlich an Hämorrhagieen anschliessenden Nekrosen aus eine sich bis zur Eiterung steigernde Leuko-

cytenauswanderung angeregt wird. — Wovon es abhängt, dass das eine Mal hauptsächlich einkernige Leukocyten mit nur unregelmässig granuliertem Protoplasma einwandern, das andere Mal acidophile Zellen austreten, lässt sich noch nicht feststellen. Bemerkenswert ist nur, dass sich nicht selten neben den acidophilen Zellen auch Russelsche Fuchsinkörperchen im Sarkomgewebe vorfinden. — Ausser richtigen Leukocyten findet man auch noch Wanderzellen, die wohl sicher von Bindegewebszellen abstammen, die echten (Waldeyerschen) Plasma- und Ehrlichschen Mastzellen, welche sich von Leukocyten erstens durch Form und Lagerung des Kerns, sowie durch die bald eckige, bald länglichspindelige Gestalt des Zellleibes unterscheiden. Sie sind fast ausnahmslos um die Blutgefässe herumgruppiert, finden sich, wenn auch sehr selten, in Spindelzellensarkomen, wo sie dann die Abgrenzung des Geschwulststromas erleichtern; am häufigsten habe ich sie in Angiosarkomen beobachtet; sie zeigen ausgeprägte grobe Granulierung, bei Färbung mit basischen Anilinfarbstoffen (besonders Sahlischem Boraxmethylenblau); mitunter sind sie aber auch amphophil, indem die Granula auch durch saure Anilinfarbstoffe gefärbt werden können, wie ich namentlich in einem an Elephantiasis faciei anschliessenden Gesichtssarkom beobachten konnte. In zwei Fällen von Cylindrom der Parotis fand ich in der Nähe von Gefässen Mastzellen, deren Granula ausgesprochene Gentianaamyloidreaktion gaben (nicht aber die Jodreaktion). —

b) Die speziellen Formen der Sarkome.

Es würde wenig Zweck haben hier nochmals auf alle bekannten Zellformen der Sarkome einzugehen, zumal unsere Kenntnisse über die Rundzellen- und Spindelzellensarkome nicht wesentlich gefördert worden sind. Dagegen erscheint es wünschenswert, hier die besonderen Unterarten der Sarkome, die kompliziertere Verhältnisse darbieten, zu besprechen: 1. Die Riesenzellensarkome; 2. die Angiosarkome mit ihren Unterarten: Myxosarkome, Cylindrome, Endotheliome; 3. die Melanosarkome; 4. Mischformen.

1. Die Riesenzellensarkome.

Litteratur.

1. Arnold, Über Kernteilung und vielkernige Zellen. Virch. Archiv. Bd. 98.
2. Krückmann, Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. Supplementheft zu Bd. 138. S. 118.
3. Manz, Über Riesenzellensarkome der weibl. Brustdrüse. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. XIII. S. 66.
4. Miura, M., Das primäre Riesenzellensarkom der Aorta thoracica. Internat. Beitrag zur wissenschaftl. Med. Bd. II. S. 247.
5. Stroebe, l. c. Siehe S. 348.
6. Thoma, Lehrbuch. S. 708.

Unter den verschiedenartigen Sarkomen waren schon frühzeitig diejenigen aufgefallen, welche sich durch Reichtum an Riesenzellen auszeichneten. Dabei liess sich stets feststellen, dass die Riesenzellen in ihrem ganzen Verhalten mit den Knochenmarksriesenzellen übereinstimmten und dass neben ihnen stets noch andere Zellen — rundliche, platte oder spindelige — die Hauptmasse des Tumors ausmachten. Da man die Riesenzellen zunächst nur in Knochensarkomen — myelogenen oder periostalen — fand, so nahm man keinen Anstand, sie als Knochenmarksriesenzellen anzusehen und auch noch jetzt wird in den Lehrbüchern fast ausschliesslich angegeben, dass Riesenzellen nur in Knochensarkomen vorkommen, nur Thoma (6) bemerkt gelegentlich, dass auch in Mammasarkomen Riesenzellen beobachtet werden, ohne sich jedoch über die Bedeutung der Zellen in diesen Tumoren irgendwie auszusprechen. Wohl beeinflusst durch Ziegler, der zuerst sämtliche Riesenzellen von dem Gesichtspunkt der Fremdkörperwirkung aus betrachtete, hat Stroebe (5) gelegentlich die Bemerkung gemacht, dass das Auftreten von Riesenzellen in bösartigen Geschwülsten auf eine Fremdkörperwirkung bezogen werden könnte. Bestimmter ist diese Auffassung dann von Krückmann (2) entwickelt worden, welcher 2 Fälle von Riesenzellenbildung in Sarkomen beschrieb, und hierbei zu der Meinung kam, dass die Riesenzellenbildung nicht zu dem Wesen der Geschwulst gehörte, sondern ein lediglich zufälliges Attribut derselben bildete und auf Fremdkörperwirkung zurückzuführen war. In dem ersten Falle — einem Riesenzellensarkom der Schilddrüse — wird diese Auffassung begründet 1. dadurch, dass die unvermittelt im Tumor auftretenden Riesenzellen nicht diffus, sondern auf wenige Stellen der Geschwulst beschränkt liegen, 2. dass sie vorwiegend den Typus der Riesenzellen mit wandständigen Kernen zeigen und 3. fast ausschliesslich in der Nähe von Pigmenthaufen liegen und selbst Blutpigment und Glykogenschollen enthalten. Im 2. Falle — einem sarkomatösen Tumor der Halsgegend mit ausgedehnter hyalin - amyloider Degeneration — hatten sich die Riesenzellen fast ausnahmslos um die hyalinen und amyloiden Schollen gebildet, denen sie kappenförmig aufsassen; auch enthielten sie vielfach in ihrem Protoplasma amyloide Stränge und Kugeln, so dass es am wahrscheinlichsten erscheint, die Riesenzellen als Fremdkörperriesenzellen aufzufassen, die sich deshalb bildeten, weil das zu resorbierende Material sich als eine äusserst widerstandsfähige, unverdauliche Masse erwies. — Wenn auch diese Fälle zunächst Ausnahmen sind, so bringen sie doch den prinzipiell wichtigen Nachweis, dass auch in Sarkomen das Auftreten von Riesenzellen ein mehr zufälliges, nicht zum Wesen der Neubildung gehöriges Ereignis sein kann. Aber, wie Krückmann bereits angedeutet, bin ich geneigt, auch für andere Fälle die Auffassung zu ver-

treten, dass alle diejenigen Geschwulstzellen sich zu Riesenzellen umwandeln können, denen schwer resorbierbare Substanzen zugeführt werden; so dass zwar eine rasch aufeinanderfolgende Teilung der Kerne, aber keine Protoplasmateilung eintritt. Man würde dadurch das so häufige Vorkommen von mehrkernigen und Riesenzellen in Sarkomen der verschiedensten Organe erklären können, wie auch Arnold (1) schon beobachtet hatte. Trotzdem ist in der Beurteilung des Vorkommens von ausgesprochenen Riesenzellensarkomen an ungewöhnlichen Orten Vorsicht geboten und vor allem auf den Typus der Riesenzellen grosses Gewicht zu legen. Wenn z. B. Miura (4) ein primäres Riesenzellensarkom der Aorta thoracica beschreibt mit zahlreichen Knochenmarkriesenzellen in einem Falle, wo auch Tumoren im Femurkopf und 4. Lendenwirbel vorhanden waren, so ist es doch bei weitem das wahrscheinlichste, dass es sich um einen metastatischen Tumor der Aorta nach primärem Knochensarkom handelte. — Was die Entstehung und Bildung der Riesenzellen anbetrifft, so hat schon Arnold angegeben, dass die mehrkernigen Zellen sich durch Teilung des einfachen Kernes einer Zelle sowohl nach dem Modus der indirekten Segmentierung, als dem der indirekten Fragmentierung bilden; doch lassen sich auch am Protoplasma randständige und endogene Abfurchungen nachweisen. Stroebe hat diese Beobachtungen bestätigt, aber auch in einigen Fällen von Knochensarkomen feststellen können, dass ein Teil der Riesenzellen durch typische mitotische Karyokinese entsteht; und auch Klebs giebt an, in den Riesenzellen von Knochensarkomen Mitosen gefunden zu haben, denen er wegen ihrer Grösse den Namen der Riesenmitosen gegeben hat. Wenn Stroebe meint, dass ein Teil der Riesenzellen auch durch Zusammenfliessen von Geschwulstzellen entsteht, so scheinen mir seine diesbezüglichen Beobachtungen und Abbildungen zum mindesten nicht völlig beweisend, da die vielkernigen, mit zahlreichen langgestreckten Fortsätzen versehenen Protoplasmamassen immerhin eben fertige Riesenzellen sind und die Fortsätze durch aktive Bewegung der Zellen entstanden sein können. Dagegen glaube ich mit Stroebe, dass ein Umbildung von Kapillaren in Riesenzellen vorkommt. Manz (3), der 2 Riesenzellensarkome der Brustdrüse untersuchte, nimmt eine doppelte Entstehung der Riesenzellen an; ein Teil derselben entsteht aus wuchernden Elementen durch vermehrte Kernteilung, ein anderer aus degenerierendem Tumorgewebe durch Konfluenz des Protoplasmas absterbender Zellen.

2. Angiosarkome (Myxosarkome, Cylindrome, Endotheliome, Psammome).

Litteratur.

1. Battaglia, Ricerche microscopiche sul un tumor cerebrale, contribuzione al studio del cilindroma. Giornale internazionale delle scienze mediche. 1890. S. 18.

2. Braun, Über die Endotheliome der Haut. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 43. 1892. S. 196.
3. Braunschweig, Die primären Geschwülste des Sehnervens. Arch. f. Ophthalm. Bd. 39. Heft 4. S. 1.
4. Carter, A case of cylindroma of brain. Journ. of pathol. and bacteriol. Bd. I. S. 384.
5. Driessen, Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Zieglers Beiträge. Bd. 12. S. 65.
6. Eckardt, Über endotheliale Eierstockstumoren. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. Bd. XVI. Heft 2.
7. Ernst, Über Psammome. Zieglers Beitr. Bd. XI. 234.
8. Fränkel, A., Über primären Endothelkrebs der Pleura. Verhandl. des XI. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1892.
9. Franke, Beiträge zur Geschwulstlehre. Virch. Arch. Bd. 121. S. 444.
10. v. Hippel, Beitrag zur Kasuistik der Angiosarkome. Ziegl. Beitr. Bd. 14. S. 370.
11. Klebs, E., Handbuch d. allgem. Pathol. Bd. II. Kap. Endotheliom. S. 624.
12. Lubarsch, Über die Geschwulstbezeichnung „Cylindrom". Virch. Arch. Bd. 122. S. 573.
13. Derselbe, Beiträge zur Histologie der von versprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Arch. Bd. 135. S. 149.
14. Lücken, Über Angiosarkom. Deutsche med. Wochenschr. Bd. XVII. Nr. 40.
15. Marchand, Über ein Endotheliom mit hyalinen Kugeln (Cylindrom) des antrum Highmori. Ziegl. Beitr. Bd. XIII. S. 477.
15a. Neelsen, Untersuchungen über den Endothelkrebs. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1882. Bd. 31. S. 375.
16 v. Ohlen, Beitrag zur Kenntnis der Parotisgeschwülste (Cylindroma und Chondromyxoma endotheliale). Ziegl. Beitr. Bd. XIII. S. 450.
17. Paltauf, R., Über Geschwülste der Glandula carotica etc. Ziegl. Beitr. Bd. XI. S. 260.
18. De Paoli, Beitrag zur Kenntnis der primären Angiosarkome der Niere. Ziegl. Beitr. Bd. VIII. S. 140.
19. Saltzmann, Studien über das Myxosarkom des Sehnerven. Arch. f. Ophthalmol. Bd. 39. IV. S. 94.
20. Salzer, Über ein primäres tubulöses Angiosarkom des Sehnerven. Arch. f. Ophtalmol. Bd. 38. 3. S. 32.
21. Siegert, Zur Histiogenese des primären Lungenkrebses. Virch. Arch. Bd. 134. S. 287.

Der von Kolaczek auf Waldeyers Veranlassung eingeführte Begriff der Angiosarkome ist in neuerer Zeit vielfach der Gegenstand kritischer Erörterung gewesen. Schon Golgi hatte dafür den Namen „Endotheliom" ganz allgemein einführen wollen und auch Franke (9) hat bei Besprechung eines sogenannten Cylindroms der Speicheldrüse sich gegen die Bezeichnung „Angiosarkom" gewendet und den Namen Endothelioma intravasculare vorgeschlagen, da die Geschwulst stets von den Endothelien ausginge. Auch Marchand und Eckardt (6) hatten bereits vorher für eine bestimmte Gruppe von Eierstocksgeschwülsten den Namen „Angiosarkom" abgelehnt und dafür die Bezeichnung Endothelioma intravasculare bezw. lymphaticum vorgeschlagen. Lücken (14) dagegen betont, dass ein Teil der in Frage stehenden Neubildungen auch von den Adventitiazellen, dem Perithel, ausginge, und daher die Bezeichnung Angiosarkom durchaus gerecht-

fertigt wäre; beteiligen sich aber auch die Endothelien der Blutgefässe an der Neubildung, so empfehle sich die von Bizozzero vorgeschlagene Benennung Angiosarkoma endothelioides. v. Hippel (10) geht seinerseits wieder so weit, die Bezeichnung Endotheliom zu beanstanden; er will das Endotheliom unter dem allgemeinen Begriff des Angiosarkoms rubrizieren und dann zwei Arten von Angiosarkomen unterscheiden: 1. das Hämangiosarkom, welches von den Blutgefässwandungen und zwar fast regelmässig den Adventitiazellen ausgeht und 2. das Lymphangiosarkom, bei dem die Geschwulstzellen von den Endothelien der Lymphgefässe und Saftbahnen abstammen sollen. — Letztere Ansicht halte ich nicht für haltbar; wenn man auch durchaus zugeben kann, dass der Begriff des Angiosarkoms aufrecht erhalten werden muss, so ist es zu weit gegangen, das Endotheliom nur als Unterabteilung der Angiosarkome gelten lassen zu wollen. Denn es giebt, wie namentlich Klebs (11), aber auch Braun (2) ausgeführt haben, Endotheliome, die nicht als Sarkome angesehen werden dürfen. Klebs spricht geradezu von Endothelio-Fibromen. Andererseits ist es durchaus richtig, dass es Angiosarkome giebt, bei denen nicht die Endothelzellen, sondern die Perithelien die wuchernden Elemente bilden, wie man andererseits auch solche finden kann, bei denen sowohl Perithelien, wie Endothelien — letztere allerdings weit geringfügiger — proliferieren. Man kann deswegen wohl dem Vorschlag v. Hippels zustimmen und die Angiosarkome in Häm- und Lymphangiosarkome einteilen, muss aber daneben die Endotheliome als nicht sarkomatöse Geschwülste bestehen lassen. Man würde dann zu einer befriedigenden Einteilung gelangen, wenn man unter Berücksichtigung der endothelialen Sarkome die Angiosarkome einteilte in

I. Hämangiosarkome
 a) intravaskulare (endothelioides) entsprechend dem Endothelioma vasculare Ackermanns und anderer Autoren.
 b) perivaskulare.

II. Lymphangiosarkome entsprechend dem Endothelioma lymphaticum

und daneben noch den Ausdruck „Endotheliome" für die endothelialen, nachweisbar nicht sarkomatösen Geschwülste reservierte. Als charakteristische Merkmale würde man für die Hämangiosarkome dann angeben müssen 1. den Reichtum an Blutgefässen, 2. das Auftreten von um die Blutgefässe angeordneten und in ihrer Anordnung durch den Verlauf der Blutgefässe bestimmten Zellzügen mit spärlicher Intracellularsubstanz. Da an den Gefässwänden der Angiosarkome wohl ausnahmlos schleimige oder hyaline Entartung eintritt, welche sich auch noch weiter auf andere bindegewebige Teile erstrecken kann, so liefern die Angiosarkome naturgemäss ein grosses Kontingent zu der Klasse der Myxosarkome und Cylin-

drome. Freilich sind durchaus nicht alle Myxosarkome Angiosarkome indem, wie das schon bei der Besprechung der Myxome hervorgehoben wurde, in jeder bindegewebigen Neubildung durch Cirkulationsstörungen, insbesondere ödematöse Durchtränkung, eine Umwandlung von Bindegewebe in Schleimgewebe stattfinden kann. Unter den Myxoangiosarkomen haben in neuerer Zeit die plexiformen Geschwülste der Sehnerven grösseres Interesse in Anspruch genommen, die namentlich Braunschweig (3) einer monographischen Bearbeitung entworfen hat. Ganz allgemein von Braunschweig, Salzmann (19) und Salzer (20) wird hervorgehoben, dass die in Frage stehenden Neubildungen nur bei Kindern oder Personen unter 20 Jahren vorkommen. Braunschweig hält die Krankheitsanlage für, wenn nicht stets, so doch häufig embryonal. Salzer hebt sogar hervor, dass die Tumoren ausschliesslich im Kindesalter vorkommen und nicht selten kongenital sind, von Heredität war jedoch nichts nachweisbar. In anatomischer Beziehung bezeichnet Salzer die Geschwülste als tubulöse Angiosarkome, welche von Blut- oder Lymphgefässen ihren Ausgang nehmen, häufiger von ersteren; wobei übrigens die Perithelien in erster Linie als wuchernde Elemente in Betracht kommen. Auch Braunschweig deutet das an, wenn er die Tumoren als Myxosarkome,, seltner endotheliale Geschwülste bezeichnet. Regelmässig sind an den Zellcylindern und Gefässwandungen Degenerationserscheinungen nachweisbar, welche bald als myxomatöse, bald als hyaline bezeichnet werden. In dieser Beziehung nähern sich die Tumoren bereits den unter dem Namen „Cylindrome“ zusammengefassten Neubildungen, welche überhaupt nicht durch eine scharfe Grenze von den Myxosarkomen getrennt werden können. Sie sind bekanntlich besonders häufig in den Speicheldrüsen, aber auch in anderen Organen im Gehirn [Battaglia (1), Carter (4)] der Highmorshöhle [Marchand (15)] etc. beobachtet worden und auch die von Paltauf (17) beschriebenen Tumoren der Glandula carotica stehen ihnen zum mindesten nahe. Während Franke noch den Versuch macht, die Bezeichnung Cylindrom nur für eine besondere Geschwulstgattung zu reservieren, die er als Endothelioma intravasculare hyalogenes charakterisiert, ist von den verschiedensten Seiten, wie schon früher von Virchow, die Ansicht verfochten worden, dass unter dem Namen Cylindrom verschiedenartige Neubildungen zusammengefasst worden sind; Ziegler (Lehrbuch) hat deswegen geradezu eine Trennung vorgenommen, indem er von einem Sarcoma und Carcinoma cylindromatosum spricht. Am schärfsten hat sich wohl Lubarsch (12) dagegen ausgesprochen, unter Cylindromen eine einheitliche Geschwulstgattung aufstellen zu wollen, wenn er ausführt, dass für die Aufstellung des Cylindrombegriffs das Vorhandensein kugeliger und verzweigter hyaliner Bildungen massgebend gewesen ist, so dass vielfach durchbrochene

(plexiform angeordnete) Zellzüge entstehen. Er betont dann, dass derartige hyaline Veränderungen des Geschwulststromas und Parenchyms sowohl in Sarkomen, wie Carcinomen und Endotheliomen vorkommen und schlägt deswegen vor, nicht mehr von Cylindromen schlechthin, sondern von Sarcoma, Carcinoma, Endothelioma cylindromatosum zu sprechen. Freilich darf man nicht mit Klebs der Meinung sein, dass hyaline Bildungen nur in Tumoren parablastischer Abstammung auftreten können. Sicher ist es auch, dass die glänzenden Schollen, Kugeln und verzweigten Cylinder, welche den cylindromatösen Tumoren ihr charakteristisches Aussehen verleihen, nicht nur auf hyaline Entartung zurückzuführen sind, sondern z. T. aus echtem Schleimgewebe bestehen, wie das auch aus den Fällen von Battaglia und Carter, besonders aber den Ausführungen von Ohlens (16) hervorgeht, der einen Teil seiner Tumoren geradezu als Chondromyxoma endotheliale bezeichnet und die Entstehung der Zellschläuche aus knorpliger und schleimiger Grundsubstanz nachweisen konnte. Bezüglich der Entstehung der hyalinen Bildungen kommt v. Ohlen zu dem Ergebnis, dass 2 verschiedene Entstehungsweisen zu unterscheiden sind: 1. eine intracelluläre, wobei die hyaline Substanz in Vakuolen der Zelle abgelagert wird, und 2. eine Ausscheidung hyaliner Substanz aus den Zellen in noch tehende oder erst durch die Ausscheidung hervorgerufene feine Kanälchen. Auch Marchand (15) vertritt ähnliche Ansichten. Er konnte in einem Tumor der Highmorshöhle in runden und länglichen Räumen hyaline Kugeln und Blasen finden, von denen er erstere sicher als Zellprodukte ansieht; die Blasen stammten zwar teilweise wohl auch von den Geschwulstzellen ab, da sich Übergangsbilder von vergrösserten Zellen bis zu den hyalinen Blasen nachweisen liessen, doch glaubt Marchand, dass ein Teil der Blasen auch von den hyalin und schleimig gequollenen Teilen des Stromas ausgeht. Die Fälle von de Paoli (18) zeigen zum Teil eine gleiche Entstehungsweise der glänzenden Bildungen, wie v. Ohlen und Marchand angeben, doch hat hier Lubarsch (13), welcher auch die Tumoren de Paolis als hypernephroide Geschwülste angesehen wissen will, auf die Möglichkeit hingewiesen, dass es sich um Glykogen gehandelt habe. In Driessens (5) Fällen von glykogenreichen Endotheliomen des Knochens und der Niere ist das sicher der Fall, doch können diese Neubildungen nach ihrem ganzen Bau nicht zu den eigentlichen Cylindromen gestellt werden. Jedenfalls ist es durch die neueren Untersuchungen wohl sicher gestellt, dass 1. die Cylindrome nicht einheitlicher Entstehung sind, 2. die hyalinen Schollen und Cylinder sich in verschiedener Weise bilden können[1]).

[1]) Ich habe das (dieser Band S. 211) dahin formuliert, dass das in den Cylindromen vorkommende Hyalin 1. ein sekretorisch, bezw. degenerativ intracellulär gebildetes, 2. ein extracellulär entstandenes Koagulationshyalin ist.

Im besonderen möchte ich noch darauf hinweisen, dass die Thatsache, dass wohl alle Angiosarkome und Endotheliome den Beginn einer hyalinen Entartung aufweisen, für die Theorie der hyalinen Degeneration von Wichtigkeit ist und wie die von mir gefundene Thatsache, dass nicht selten in den Cylindromen auch amyloide Degeneration auftritt, eine gute Illustration für den Satz von Recklinghausens bildet, dass zwischen schleimiger, hyaliner und amyloider Entartung scharfe Grenzen nicht bestehen. (Vergl. hierüber diesen Band S. 218, 219). Mehrfach wurde auch erörtert, ob die Endotheliome und Cylindrome als wirklich bösartige Neubildungen angesehen werden dürfen. Aus dem vorher Ausgeführten geht schon hervor, dass eine allgemeine Beantwortung dieser Frage nicht möglich ist, aber ich glaube auch kaum, dass sie für diese Geschwülste eines einzelnen Organs allgemein beantwortet werden kann. Carter hat z. B. die Cylindrome des Gehirns für gutartig erklärt, während ihnen Battaglia gerade den Namen Angiomyxosarkome beilegt. Nur das kann man im allgemeinen als sicher hinstellen, dass die überwiegende Anzahl der in Frage stehenden Neubildungen verhältnismässig langsam wächst und dass sie im ganzen keine Neigung zur Metastasenbildung zeigen. Das gilt sowohl für die Geschwülste mit ausgesprochener Cylindromstruktur, wie für die eigentlichen Endotheliome. Braun (2) hat deswegen zur klinischen Differentialdiagnose zwischen Carcinomen und Endotheliomen der Haut gerade hervorgehoben, dass letztere langsam wachsen, zwar regionäre Recidive aufweisen, aber Lymphdrüsen und weitere Metastasen nur ganz ausnahmsweise hervorbringen. Das gilt entschieden auch für die Myxoangiosarkome und Cylindrome der Speicheldrüsen, von denen Metastasen kaum jemals bekannt geworden sind. Doch habe ich wenigstens Lymphdrüsenmetastasen bei verschiedenen Cylindromen beobachtet.

In gewisser Beziehung schliessen sich die Psammome den Cylindromen direkt an. Auch deswegen, weil die Bezeichnung der Geschwulst von einem mehr zufälligen Attribut herrührt und man streng genommen Psammofibrome, Psammogliome, Psammosarkome, -Adenome und -Carcinome unterscheiden müsste, wie das z. B. auch Thoma teilweise thut. Weiter besteht auch darin eine grosse Ähnlichkeit mit Cylindromen, dass wenigstens der grösste Teil der als Psammome bezeichneten Neubildungen in das Gebiet der Angiosarkome und -Fibrome hineingehört und der Bildung der geschichteten Kalkkonkremente eine hyaline Entartung von Gefässwänden und Geschwulstzellen vorausgeht. Ernst (7) hat das ja in neuerer Zeit besonders für die eigentlichen Psammome des Dura mater wieder mit Hilfe der van Giesonschen Färbung sehr deutlich nachgewiesen. Während in seinen Fällen die Bildung der Psammomkugeln durch hyaline Umwandlung von Gefäss-

wandungen bei weitem überwog, tritt dagegen in den Cystopsammoadenomen und -Carcinomen der weiblichen Geschlechtsorgane mehr die Bildung aus absterbenden epithelialen Zellen (Marchand, Flaischlen, Pfannenstiel u. a.) oder aus hyalinen, aus den Zellen ausgeschiedenen Kugeln und Klumpen (Bizozzero, Lubarsch) in den Vordergrund.

Eine besondere Stellung nehmen endlich unter den Endotheliomen die Neubildungen ein, welche von E. Wagner, A. Thierfelder und Neelsen u. a. als Endothelkrebse beschrieben worden sind. Wenn auch die Bezeichnung Endothelkrebs keine glückliche ist, da wir unter Krebsen bekanntlich jetzt nur epitheliale Neubildungen verstehen, ist es doch nicht erlaubt die z. T. sehr sorgfältigen Untersuchungen über diesen Gegenstand ganz zu ignorieren oder zu bezweifeln, wie das mehrfach geschehen ist. Auch Orth nimmt in seinem Lehrbuch (Bd. I, S. 278, 571, 486) eine etwas skeptische Stellung dazu ein, wenn er die Frage des Endothelkrebses für noch nicht genügend geklärt ansieht und mehrfach bemerkt, dass manches echte Carcinom als Endothelkrebs bezeichnet sein mag. Freilich ist ein gewisser Scepticismus deswegen berechtigt, weil eine verhältnismässig grosse Anzahl von Fällen aus Rostock berichtet sind, wo leider die Sektionen nicht immer vollständig gemacht werden können und auch z. T. in den beschriebenen Fällen nicht vollständig gemacht wurden. Sicherlich ist eine besondere Vorsicht in solchen Fällen angebracht, wo nicht nur diffuse Verdickungen der serösen Häute vorliegen, sondern echte knotenförmige Neubildungen in den serösen Häuten, Lunge und Leber erscheinen, deren histologische Struktur mit Cylinderepithelkrebsen fast vollständig übereinstimmen kann. In solchen Fällen wird es vor allem durchaus nötig sein durch die genaueste und vollständigste Sektion das Vorhandensein eines echten primären Epithelkrebses auszuschliessen. Denn die histologischen Unterschiede, welche vielfach betont werden, sind nicht immer evident. Handelt es sich allerdings um Fälle, wie A. Fränkel (8) neuerdings einen beschrieben hat, so liegen die Verhältnisse recht einfach und deutlich. Hier bestanden nun derbschwartige, milchweisse Verdickungen und netzartige Vertiefungen der beiden Pleurablätter, nirgends Knoten- oder Knollenbildungen. Auch liess sich mikroskopisch aufs deutlichste demonstrieren, dass die Endothelien der Lymphspalten zu grossen polymorphen Zellen umgewandelt waren, welche in Strängen z. T. krebsalveolenartig angeordnet waren. Keinem Zweifel unterliegt es auch, dass differentialdiagnostisch gegenüber dem Carcinom der Nachweis von Wichtigkeit ist, dass die Lymphgefässendothelien völlig in die Geschwulstwucherung aufgehen, während bei einem sich in den Lymphspalten weiterverbreitenden Carcinom daneben die Lymphgefässendothelien erhalten sind, komprimiert, allenfalls auch hydropisch gequollen, aber

nicht gewuchert erscheinen, wie das schon von Neelsen (15a) eingehend auseinander gesetzt ist und neuerdings auch von Siegert (21) für die Lymphangitis carcinomatosa der Pleura und Lungen betont wird. Aber es giebt eben Fälle, wo diese differential diagnostischen Merkmale nur mit den grössten Schwierigkeiten nachgewiesen werden können oder sogar infolge völligen Zugrundegehens der Lymphgefässendothelien bei vorgeschrittenen Krebsen ganz in Stich lassen. Es genügt hier wohl der Hinweis, dass selbst bei Anwendung der Versilberungsmethode einem Untersucher wie Köster bei primären Carcinomen Bilder zu Gesicht kamen, die ihn zur Aufstellung der bekannten Ansicht über die Abstammung der Krebsepithelien von Lymphgefässendothelien veranlassten. Deswegen wird es immer von eminenter Wichtigkeit sein, neben der histologischen Untersuchung die grob-anatomische Untersuchung mit besonderer Genauigkeit vorzunehmen. Ich verfüge nun unter Anwendung dieser Kautelen über 3 Fälle, welche durchaus nicht anders, wie als primäre Endothelkrebse angesehen werden dürfen. Der eine ein Endothelkrebs der Pleura und Lunge mit Metastasen in der Leber (S. N. 32, 1891/92), der zweite Fall ein primärer Endothelkrebs des Peritoneum mit Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten (S. N. 76, 1892/93) und der dritte Fall ein primärer Endothelkrebs des peribronchialen Gewebes ohne stärkere Beteiligung der gesamten Pleura (S. N. 98, 1894/95). In zweien dieser Fälle wurde nicht nur die Sektion in vollständigster Weise gemacht, sondern auch solche Stellen des Körpers auf primäre Carcinome untersucht (Nasenhöhle, Stirnhöhlen und Highmorshöhle), die nach Sitz und Ausbreitung der Tumoren kaum als primäre Krebse in Betracht kommen konnten. In allen Fällen waren wohl hier und da Stellen zu finden, wo kaum eine Verwechselung mit Carcinomen möglich war; besonders gilt das von dem Endothelkrebs des Peritoneum, in dem auch vorwiegend diffuse retrahierende Verdickungen und nur wenige Knoten vorhanden waren. Dagegen wiesen die Lebermetastasen des Pleuraendothels die allergrösste Ähnlichkeit mit Carcinomknoten auf, besonders dadurch, dass hier die Zellen teilweise geradezu wie hohe Cylinderepithelien aussahen, und es in der Leber bekanntlich schon normalerweise schwer genug ist die Lymphgefässendothelien nachzuweisen. Am eigenartigsten war aber der dritte Fall, der auch in seinen klinischen Symptomen mit den Endothelkrebsen der Pleura übereinstimmte. Thatsächlich bestanden auch ausgedehnte schwartenartige Verdickungen der Pleura, die aber glatt waren, und zwar hier und da Schwellung und geringe Wucherung der Lympfgefässendothelien, nirgends aber die deutlichen Bilder des Endothelkrebses erkennen liessen; dagegen befand sich dicht am Hilus, um einem grösseren Bronchus herum, eine fast knotenförmige weissliche Tumormasse, die allerdings an einer Stelle den Bronchus geradezu ringförmig umgab.

Hier fanden sich mikroskopisch die deutlichsten Bilder des Endothelkrebses, die auch noch weiter im Unterlappen an zahlreichen Lymphgefässen, allerdings weniger deutlich auffielen und auch teilweise in Form von gelblichen Streifen schon makroskopisch sichtbar waren. Es handelte sich hier um eine seltenere Form des Endothelkrebses der Lunge, wo die Wucherung am stärksten die gröberen peribronchialen Lymphgefässe befallen hatte, während man sonst, wie auch Siegert angiebt, entweder die oberflächlichen pleuralen Lymphbahnen oder die inneren pulmonalen ergriffen sieht. — Immer aber handelt es sich — und das stimmt auch für unsere Fälle — um eine Erkrankung des Lymphgefässsystems, so dass man eigentlich nicht von Metastasen reden dürfte, sondern von einer diffusen Ausbreitung oder Generalisation, die aber selbstverständlich auch verschiedene Dimensionen annehmen kann. Freilich halte ich es deswegen noch nicht für erlaubt mit Neelsen und Fränkel den Prozess ohne weiteres als einen chronisch entzündlichen oder gar infektiösen (Neelsen) aufzufassen, wenn ja auch sicherlich viele Analogieen zu den infektiösen Prozessen vorhanden sind. Denn die im Gefolge verschiedenartiger Entzündungen auftretenden Wucherungen von Lymphgefässendothelien (Baumgartens Lymphangitis hyperplastica) unterscheiden sich doch vor allem durch ihre rein lokale Ausbreitung und völlige sekundäre Bedeutung von den sogen. Endothelkrebsen. — Warum gerade in Rostock die Endothelkrebse so häufig sind, darüber lässt sich natürlich bei der völligen Unkenntnis über die Ätiologie nichts aussagen. Das aber sei hier bemerkt, dass nach meinen Erfahrungen, gerade in Rostock mannigfache abweichende Erscheinungen an bösartigen Neubildungen auftreten und Tumoren, die an anderen Orten zu den Seltenheiten gehören, gerade in Mcklenburg relativ häufig vorkommen.

3. Die Melanosarkome.

Litteratur.

1. Abel, John, Bemerkungen über die tierischen Melannine und das Hämosiderin. Virch. Arch. Bd. 120.
2. Berdez und Nencki, Über die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. Arch. f. experiment. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 20. S. 346.
3. Brandl und Pfeiffer, Beitrag zur Kenntnis des Farbstoffs melanotischer Sarkome nebst Bemerkungen über einige Eigenschaften der sogenannten melanogenen Substanz im Harn. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 26. S. 348.
4. Bruner, Ein Fall von Melanosarkom der Choroidea. Inaug.-Dissertation. München 1890.
5. Green, Über Naevi pigmertosi und deren Beziehung zum Melanosarkom. Virch. Arch. Bd. 134. S. 331.
6. Hennig, Über Kombination einer Hypertrichosis mit Pigmentsarkom. Berichte der med. Gesellsch. in Leipzig. Schmidts Jahrb. Bd. 244. S. 264.
7. Hamburger, Ein Tumor an der Pleura diaphragmatica einer Kuh und eine Bemerkung über das Pigment von Melanosarkomen. Virch. Arch. Bd. 117. S. 427.
8. Lanz, Experimenteller Beitrag zur Frage der Übertragbarkeit melanotischer Geschwülste. Festschr. z. 25jähr. Doktorjubiläum von Th. Kocher. S. 299.

9. Lehmann, Demonstration eines Falles von Melanosarkom. Deutsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 43.
10. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1887. Bd. 21. S. 66.
11. Oppenheimer, Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten. Virch. Arch. Bd. 107. S. 515.
12. Rindfleisch und Harris, Eine melanotische Geschwulst des Knochenmarkes Virch. Arch. Bd. 103. S. 344.
13. Schmidt, M. B., Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Virch. Arch. Bd. 115. S. 397.
14. Talko, Ein Fall von Coloboma nervi optici et melanoma processus ciliaris. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. Bd. 30. S. 134.
15. Unna, Naevi und Naevi carcinome. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 30. Nr. 1.
16. Wallach, Ein Beitrag zur Lehre vom Melanosarkom. Virch. Arch. Bd. 119. S. 175.
17. Walter, Ein Fall von primärem Melanosarkom der Orbita. Zehenders klin. Monatsblatt f. Augenheilkunde. 1893. S. 357.

Wie früher so steht in der Lehre von den melanotischen Neubildungen die Frage nach der Herkunft des Pigmentes im Vordergrund des Interesses. Wird das Pigment aus dem Blutfarbstoff gebildet oder entsteht es durch eine metabolische Thätigkeit der Sarkomzellen? Die erste Auffassung ist bekanntlich zuerst von Langhans näher begründet worden, der bei seinen grundlegenden Untersuchungen über Pigmentbildung auch die Melanosarkome in das Bereich seiner Untersuchungen zog, und folgende Punkte als Beweise für seine Ansicht in den Vordergrund stellte. 1. Die Form des Pigmentes; 2. die Verteilung, die vielfach derartig ist, dass nur die dicht um die dünnwandigen Gefässe herumliegenden Geschwulstzellen Pigment enthalten, während die entfernter liegenden völlig unpigmentiert sind. Wenn diese beiden Punkte auch eine gewisse Stütze für die erste Auffassung boten und sich die Anschauung von der hämatogenen Entstehung des melanotischen Pigmentes grosser Verbreitung erfreute, so waren es doch zwei Momente, welche der entgegengesetzten Auffassung zu Hilfe kommen, 1. die chemische Untersuchung des Farbstoffs, welche keine Übereinstimmung mit dem Blutfarbstoff ergab; 2. der negative Ausfall der Eisenreaktion in mikroskopischen Schnitten der melanotischen Tumoren. Die eingehende chemische Untersuchung des melanotischen Pigmentes aus metastatischen Melanosarkomen der Milz und Leber vom Menschen und von Pferden führte nämlich Berdez und Nencki (2) zu dem Resultat, dass nicht die geringste chemische Beziehung zwischen den Farbstoffen der melanotischen Sarkome und dem Blutfarbstoff bestehen; das Hämatin enthält Eisen, aber keinen Schwefel, der namentlich in den Sarkomen menschlicher Organe bis zu 10% betragen kann. Die Formel, welche Berdez und Nencki für das von ihnen Phymatorhusin genannte Pigment aus dem menschlichen Sarkom finden konnten, lautet $C_{42}H_{36}N_7S_3O_3$, während das Hippomelanin (der schwarze

Farbstoff aus den Melanosarkomen eines Schimmels) die Zusammensetzung $C_{42}H_{86}N_7SO_{17}$ zeigte. Da sie ferner berechnen konnten, dass in dem Körper des am Melanosarkom verstorbenen Menschen mindestens 500 g Schwefel vorhanden war, ungerechnet alle die Mengen, die durch den Harn ausgeschieden wurden, so kommen sie zu dem Schluss, dass der Farbstoff durch einen gewissen Stoffwechsel aus dem Körpereiweiss gebildet wird und sie vergleichen den Vorgang geradezu mit der physiologischen Liquidation des Gewebseiweisses in der Laichzeit des Rheinlachses. — Da die Ergebnisse der Berdez-Nenckischen Untersuchungen sich wesentlich auf zwei Fälle stützten, so konnte es an Opposition nicht fehlen. So geben denn auch Mörner (10), Brandl und Pfeiffer (3) und Wallach (16) an, aus Melanosarkomen einen eisenhaltigen Farbstoff isoliert zu haben. Mörner will, sowohl in einem Melanosarkom, wie im Pigment des Urins, den er von einem Patienten mit multiplen Melanosarkomen erhalten hatte 0,2 % Eisen nachgewiesen haben, Brandl und Pfeiffer sogar 0,52 % und auch Wallach behauptet aus reinem Pigment eines melanotischen Tumors, der ihm von Rindfleisch übergeben war, mittels einer besonderen Methode Eisen dargestellt zu haben, ohne jedoch quantitative Angaben zu machen; Mörner meint sogar, dass das Fehlen von Eisen in den Untersuchungen von Berdez und Nencki nur auf die Behandlungsweise mit 10 % Salzsäure zurückzuführen sei. Andererseits haben Landwehr und Miura, ferner auch Hamburger (7) die Angaben Nenckis über das Fehlen von Eisen in den Melanosarkomen bestätigt und auch Mörner, sowie Brandl und Pfeifer haben den oft sehr bedeutenden Gehalt an Schwefel zugeben müssen, Abel (1) hat dann nachgewiesen, dass der geringe Eisengehalt, welcher in den Präparaten Mörners neben anderen anorganischen Bestandteilen vorhanden war, eben aus der Asche stamme, wie man auch aus tierischen Kohlehydraten, Glykogen und tierischem Gummi nur schwer das Eisen entfernen könne. Nencki hat dann weiter noch den Nachweis geführt, dass das Pigment in menschlichen Sarkomen nicht immer gleichartig ist, sondern in einem Falle, wo der primäre Herd im Auge gesessen hatte, mehr mit dem Choroidealpigment in der Zusammensetzung übereinstimmte, während das von melanotischen Hautgeschwülsten eines Schimmels gewonnene Hippomelain fast gar nicht von dem Melanin der Rosshaare abwich. — Man wird deswegen durchaus zu dem Schlusse kommen müssen, dass die Elementaranalyse des Pigmentes melanotischer Tumoren keine Stütze für die hämatogene Abkunft des Pigmentes darbietet. — Andererseits ist man aber nicht müde geworden, das melanotische Pigment der Eisenreaktion zu unterwerfen und durch einen etwaigen positiven Ausfall der Reaktion den Beweis von der Abstammung aus dem Blutfarbstoff zu erbringen. Zwar war ja durch die Untersuchungen

M. B. Schmidts (13) der Beweis erbracht, dass auch echtes hämatogenes Pigment wieder eisenfrei werden kann oder das Eisen jedenfalls nicht als Eisenalbuminat oder Eisenoxydsalz zu enthalten braucht (so dass die Eisenreaktion negativ ausfällt), aber immerhin musste doch nach den herrschenden Anschauungen in dem positiven Ausfall der Eisenreaktion eine Stütze der alten Langhansschen Ansicht gefunden werden. Perls und viele andere hatten sich zwar vergeblich Mühe gegeben, in Melanosarkomen die Eisenreaktion zu erzielen, aber in neuerer Zeit liegen doch positive Angaben vor. So beschreibt Rindfleisch und Harris (12) in einem metastatischen Melanosarkom der Leber spindelige Zellen mit diffusem, die Eisenreaktion gebenden Pigment, Hamburger fand in einem von ihm als Chondrofibromelanosarkom bezeichneten Tumor der Pleura einer Kuh in der Nähe eines grösseren Blutungsherdes innerhalb der Sarkomzellen eisenhaltiges Pigment, und Walter (17) beschreibt in einem Sarkom der Orbita wie schon vorher Vossius in Melanosarkomen der Choroidea und Konjunktiva, eisenhaltiges Pigment besonders an der Grenze der Neubildung, während Bruner (4) bei einem Fall von Melanosarkom der Choroidea die hämatogene Entstehung mehr morphologisch beweisen will, in dem er alle Übergänge von den ausgetretenen roten Blutkörperchen zu den Pigmentschollen auffindet. Es fragt sich nur, ob diese immerhin spärlichen positiven Fälle gegen die Untersuchungen von Berdez-Nencki ins Gewicht fallen können. Dazu sei zunächst bemerkt, dass in der überwiegenden Anzahl von melanotischen Tumoren — gleichviel ob Melanofibrome, eigentliche Naevi oder Melanosarkome — die Eisenreaktion negativ ausfällt. Ich habe seit vielen Jahren keine melanotische Geschwulst untersucht, ohne die Eisenreaktion auszuführen, und doch nur 3mal im ganzen ein positives Ergebnis gehabt. Diese Fälle setzen mich gut in den Stand, die Angaben der anderen Autoren zu beurteilen. Es ist an und für sich auffallend, dass kein einziger Autor etwa an sämtlichen pigmentierten Zellen die Eisenreaktion erhalten hat: immer sind es nur vereinzelte Stellen, wo die Reaktion positiv ausfiel, oder, wie das auch vorkommt, liegt das eisenhaltige Pigment gar nicht in dem eigentlichen Geschwulstparenchym, sondern im Geschwulststroma. Findet man in gefärbten Sarkomen eisenhaltiges Pigment, so liegen zwei Möglichkeiten vor: entweder es handelt sich um Blutungen, die in den melanotischen Sarkomen um so eher vorkommen können, als sie typische Angiosarkome sind, oder es handelt sich überhaupt nicht um melanotische Tumoren, sondern um Sarkome, in deren Stroma es zu ausgedehnteren Blutungen gekommen ist. Der letztere Fall scheint mir vorhanden zu sein, in den Fällen von Rindfleisch und Harris, von Hamburger und von Walter, wo auch nach den Beschreibungen das Pigment nicht in den mehr endothelialen Zellen des

Parenchyms, sondern den mehr spindeligen des Stromas lag. Ich habe vor kurzem einen ganz ausgezeichneten derartigen Fall beobachtet. Es handelte sich um ein scheinbar melanotisches Sarkom des Augenhintergrundes, das sich namentlich um die Papille herum und bis dicht an die Augenmuskeln ausgebreitet hatte. Mikroskopisch war es ein ausgeprägtes Angiomyxosarkom mit reichlicheren Blutungen und Blutpigment, welches in ausgezeichneter Weise die Eisenreaktion gab; aber nirgends lag das Pigment in den eigentlichen Geschwulstzellen, sondern stets im Geschwulststroma und auch weiter entfernt zwischen den Muskelbündeln in wuchernden spindeligen und rundlichen Zellen. Ganz besonders interessant war es aber, dass die Metastase des Tumors in den Lungen vollkommen pigmentfrei war. Nun glaube ich gern, dass nicht alle Fälle so rein sind, wie der erwähnte, obgleich in den meisten Fällen die Beschreibung über das eisenhaltige Pigment in den „Sarkomzellen" eine so summarische ist, dass Zweifel daran, ob es wirklich in den Sarkomzellen lag, nur zu berechtigt sind; aber auch wenn wirklich das eisenhaltige Pigment wohl in dem eigentlichen Geschwulstparenchym gefunden ist, — ich habe es nie dort gesehen — so könnte es dorthin gelangt sein entweder aus Wanderzellen importiert, oder von den beweglichen jungen Geschwulstzellen selbst aus roten Blutkörperchen fabriziert. Aber es würde sich dann um etwas handeln, was nicht zum Wesen der Neubildung gehört, sondern ein rein zufälliges, seltenes accidentelles Ereignis ist. Wir würden dann eben aus diesen vereinzelten Ausnahmen nicht auf die Genese des Pigmentes in den eigentlichen Pigmentsarkomen schliessen dürfen. — Von grosser Wichtigkeit für diese Frage ist es, ob die melanotischen Tumoren nur von solchen Stellen ausgehen können, an denen schon normalerweise melanotisches Pigment vorkommt (Choroidea, Haut), oder ob sie auch in anderen Organen sich primär entwickeln. Die meisten Autoren verneinen das letztere und man wird wohl mit Recht sagen dürfen, dass sichere Beweise hierfür nicht vorliegen. Der Fall von Rindfleisch und Harris ist sicher unbeweisend; denn hier wo angeblich der Primartumor im Knochenmark gesessen haben soll, war ein kleiner Geschwulstknoten in der Bauchhaut vorhanden, freilich nach Rindfleischs Angabe „sicher metastatisch". Leider sind Gründe dafür nicht angegeben, und da unter Umständen die Entscheidung, ob ein melanotischer Hauttumor primär oder metastatisch ist, grosse Schwierigkeiten machen kann, wird man berechtigt sein, das erstere anzunehmen. — Was die Metastasen der Melanosarkome anbetrifft, so sei hier bemerkt, dass man mitunter in einem Organ nur unpigmentierte, in einem anderen Organ vorwiegend pigmentierte Metastasen antrifft; so habe ich in einem Falle von Melanosarkom der Haut unpigmentierte Metastasen in Lymphknoten und Netz, pigmentierte in der Leber gefunden. Solche Befunde

sind zwar mehrdeutig, aber sie sprechen doch auch nicht gerade für die hämatogene Theorie. Auch Oppenheimer hat einen Fall beschrieben, in dem der primäre Tumor und eine grosse Anzahl von Metastasen fast völlig unpigmentiert waren, während eine Gehirnmetastase aus einer sepiafarbenen Masse bestand. Da aber sowohl in meinem Falle, wie in dem von Oppenheimer auch die unpigmentierten Tumoren Angiosarkome waren, kann man eigentlich nicht meinen, dass hier die Gelegenheit zu Blutungen gefehlt habe; sondern aus durchaus unbekannten Gründen muss den Zellen an bestimmten Körperteilen die Fähigkeit zur metabolischen Umwandlung von Zelleiweiss in Pigment gefehlt haben. Jedenfalls weisen alle oben angeführten Gründe und vor allem der starke Schwefelgehalt des Melanins darauf hin, dass das Pigment durch eine spezifische Zellthätigkeit gebildet wird aus eiweisshaltigem Material, das wohl vom Blute aus den Geschwulstzellen zugeführt wird. Die von Langhans hervorgehobene Thatsache, die ja in der That auffallend genug und oft sehr scharf nachweisbar ist, dass die dicht um die Gefässe herumgelegenen Zellen der Neubildung am meisten Pigment enthalten, kann dann dadurch erklärt werden, dass diese Zellen die betreffenden Stoffe am direktesten und reichlichsten zugeführt erhalten. Auch die von mir gefundene Thatsache, dass in melanotischen Neubildungen niemals Glykogen vorkommt, spricht dafür, dass es sich bei der Bildung des melanotischen Pigmentes um eine spezifische Änderung des Stoffwechsels der Zelle handelt. —

Was den besonderen Bau der Melanosarkome anbetrifft, so ist oben schon verschiedentlich darauf hingewiesen worden, dass es meist alveolär gebaute Angiosarkome sind. Diese längst bekannte Thatsache hat Unna (15) dazu veranlasst, die Behauptung auszusprechen, dass die von Naevis ausgehenden bösartigen Neubildungen nicht Sarkome, sondern Carcinome sind. Man soll nämlich bei der Untersuchung von pigmentierten Naevis von Neugeborenen nachweisen können, dass die Naevizellen vom Deckepithel abgeschnürte Epithelzellen sind. Unnas Angaben sind wesentlich Behauptungen, aber keine Beweise; weder sind seine Beschreibungen genügend, um die epitheliale Natur der Naevizellen zu erweisen, noch hat er seine Behauptungen durch Abbildungen belegen können. Ich habe genügend Fälle von Naevis Neugeborener und ganz jugendlicher Individuen untersucht und kann nur in Übereinstimmung mit den Angaben aller älteren Autoren angeben, dass die Zellen der Naevi in keinem Punkte mit den Epithelzellen der Epidermis übereinstimmen. Green (5) hat ferner mit Recht darauf hingewiesen, dass zwischen der Pigmentierung der Rete- und der Naevizellen gar keine Beziehungen bestehen, so dass bei reichlichem Pigmentgehalt der Retezellen die Naevizellen ganz unpigmentiert sein können und umgekehrt. Man dürfte demnach berechtigt sein, Unnas Auffassung

als in der Luft schwebend zu bezeichnen. Über die weiteren Beziehungen zwischen Naevis und Melanosarkomen sind wir in neuerer Zeit nicht näher aufgeklärt worden. Fälle, wie sie Hennig (6) berichtet über Kombination von Hypertrichosis mit Pigmentsarkom bei einem 4jährigen Mädchen, zeigen nur in evidentester Weise, wie eine Art von angeborenen Missbildungen sich mit Pigmentsarkomen verbinden können. Der Fall Talkos (14), wo bei einem 5jährigen Knaben mit doppelseitigem Sehnervenkolobom am Processus ciliaris ein 2 mm grosser schwarzer Körper hing, der als ein gutartiges Melanosarkom bezeichnet wird, ist wegen Mangel histologischer Details nicht gut verwertbar. — Die Versuche von Lanz (8) Melanosarkome des Menschen auf Tiere zu übertragen, hatten keinen Erfolg. Wenn er bei einem Meerschweinchen, das 1½ Monate nach Injektion von Geschwulstmassen in die Milz ausgedehnte Pigmentierung im ganzen Körper beobachtete, so ist dieses Resultat wohl so zu erklären, dass die eingespritzten Tumormassen eine Art chronischer Intoxikation mit nachfolgendem Blutzerfall hervorbrachten.

4. Mischgeschwülste.

Litteratur.

1. Benecke, Zieglers Beiträge. Bd. 8.
2. Hansemann, Über Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893. A. Hirschwald.
3. Klebs, Allgem. Pathol. Bd. II.
4. Liebmann, Über einen Fall von Myocarcinom des Uterus. Virch. Arch. Bd. 117. S. 82.
5. Lubarsch, Virch. Arch. Bd. 135.
6. Thoma, Lehrbuch der allgem. pathol. Anatomie. Bd. I.
7. Tilger, Über primäres Magensarkom. Virch. Arch. Bd. 133. S. 183.

Die Frage über das Vorkommen von Mischgeschwülsten wird sich auch im allgemeinen am besten bei den Sarkomen erledigen lassen, weil gerade bei diesen sich die häufigsten Angaben über Mischgeschwülste vorfinden. — Man hat früher das Gebiet der Mischgeschwülste entschieden zu weit ausgedehnt und es unterliegt jetzt keinem Zweifel, dass ein Teil der Beobachtungen auf mangelhafte Untersuchungsmethoden zurückzuführen sind. Während man früher Mischungen zwischen Sarkomen und Adenomen, Carcinomen und Sarkomen nicht für so selten hielt, beschränkt man sich jetzt mehr darauf die Mischgeschwülste nur innerhalb enger Grenzen zuzulassen, indem man wohl innerhalb der Gruppe der Bindesubstanzgeschwülste Übergänge von der einen Gewebsform in die andere zulässt, dagegen Mischungen zwischen epithelialen und Bindegewebsgeschwülsten für äusserst selten hält. — Immerhin giebt es Autoren, welche eine Variation

der Geschwulsttypen in ausgedehnterer Weise zulassen; so ist ja, wie schon oben bemerkt, Klebs (3) Theorie von der Holoblastose geradezu darauf zugeschnitten, das Auftreten von Mischformen erklärlich zu machen. Wenn in der That jede autonome Neubildung mit einer Wucherung sämtlicher Gewebselemente beginnen würde, könnten sich die verschiedenartigsten Kombinationsgeschwülste ohne jede Einschränkung entwickeln und man müsste nur die Frage aufwerfen, warum das nicht sehr viel häufiger geschieht. Inwieweit Klebs Anschauung von der Holoblastose anerkannt werden darf, darüber ist bereits oben S. 297 eingehend abgehandelt worden. — Wenden wir uns in erster Linie zu den sarkomatösen Mischgeschwülsten, so ist es hier ja verhältnismässig oft auffallend, dass die Geschwulst aus verschiedenen Gewebsarten zu bestehen scheint. Neben typischen bindegewebigen Elementen finden sich Knorpel-, Knochen-, Decidua-, Nebennieren-, Muskelzellen etc., so dass man auch hier wieder geneigt sein könnte echte Mischgeschwülste anzunehmen. Die Auseinandersetzungen, welche aber neuerdings von Benecke (1), Hansemann (2) und Lubarsch (5) über das Verhältnis zwischen Geschwulststroma und Geschwulstparenchym gemacht worden sind, sind wohl geeignet diese Dinge wesentlich zu vereinfachen. Auch bei einem Osteosarkom besteht das Geschwulstparenchym nur aus Knochenelementen, die rein bindegewebigen Elemente gehören dem Stroma an, das aus gewucherten und stehen gebliebenen Stützsubstanzen des Muttergewebes besteht. Und auch bei den kompliziertesten derartigen Neubildungen, den Osteoidchondromen, Osteoidsarkomen und Osteoidchondrosarkomen liegen die Verhältnisse im wesentlichen nicht anders, indem hier nur verschiedene Altersstufen ein und derselben Gewebsart vorliegen. Dasselbe gilt auch für die Myxolipome, Myxofibrome und Myxosarkome, abgesehen davon, dass hier der myxomatöse Typus durch sekundäre Cirkulationsstörungen hervorgebracht werden kann. Man kann dann ganz allgemein die Hypothese aufstellen, wie das besonders Birch-Hirschfeld gethan hat, dass zu jeder besonderen Art des Bindegewebes ein sarkomatöser Typus gehört. Man müsste dann annehmen, dass die verschiedenen später scharf differenzierten Gewebsarten in ihrem embryonalen Typus mehr oder weniger mit einander übereinstimmen und dass auch Chondro- und Osteoblasten mit einfachen Fibroblasten morphologisch fast völlig übereinstimmen können. Finden wir also in einer Geschwulst nebeneinander Knochen-, Osteoid-, Knorpel- und Sarkomgewebe, so haben wir es nicht mit einer Mischung von Chondromen, Osteomen und Sarkomen zu thun, sondern mit verschiedenen Altersstufen eines und desselben Gewebes, die nur auf einen so engen Raum vereinigt sind, dass grobe und auffallende Gegensätze entstehen. Dasselbe gilt wohl auch für die Myosarkome, besonders die Rhabdomyosarkome, wo die sarkomatösen Zellen zum Teil nichts

anderes als undifferenzierte Muskelzellen sind, wie schon daraus hervorgeht, dass man mitunter an den spindelzelligen Elementen beginnende Querstreifung beobachtet hat. Eine andere Gruppe von Mischgeschwülsten, z. B. Fibro- und Myosarkome, entsteht vielleicht dadurch, dass ein einfaches Myom oder Fibrom sarkomatös degeneriert, wie das z. B. Tilger (7) für seinen Fall von Fibrosarkom des Magens annimmt. Doch wird diese Frage der Umwandlung gutartiger Bindegewebsgeschwülste in Sarkome weiter unten näher besprochen werden. — Anders liegen die Verhältnisse nun jedenfalls dort, wo sich in einer Neubildung bindegewebige und epitheliale Elemente mit einander kombinieren. Das ist bekanntlich vor allem der Fall bei den Neubildungen, die den einfachen Hyperplasieen am nächsten stehen und zum Teil in evidentester Weise auf entzündlicher Basis entstehen, wie die polypösen und papillären Gewächse der Haut und Schleimhäute, ferner aber auch bei den Fibromadenomen der Mamma, wo bekanntlich sowohl die reinen Fibrome, wie die reinen Adenome zu den grössten Seltenheiten gehören. Aber auch hier liegen die Verhältnisse so, dass die eine Gewebsart in erster Linie wuchert und die Wucherung des anderen nur ganz sekundär ist; so ist gerade bei den Fibromadenomen der Mamma oft am eigentlichen Drüsengewebe eher Atrophie und Kompression nachweisbar, nur die Ausführungsgänge erscheinen verzerrt und in geringfügiger Weise gewuchert. — Endlich kommen in der That echte und komplizierte Mischgeschwülste vor, die schon den teratoiden Bildungen nahe stehen oder wenigstens in klarster Weise auf eine Verlagerung embryonaler Keime zurückzuführen sind, wie die komplizierten Tumoren der Speicheldrüsen und des Hodens, sowie seltenere Geschwülste des Uterus und der Niere. (Orths Chondro-rhabdomyosarkom des Uterus, Birch-Hirschfelds Myxoadenosarkom der Niere.) Aber auch hier können die Dinge so liegen, dass erst die eine Gewebsart sekundär durch die Wucherung der anderen zur Proliferation angeregt wird und nicht von vornherein beide Gewebe gleichmässig wuchern. So fand ich kürzlich in einem Falle von grossen Myomen des Uterus im Magen am Pylorus einen über kirschgrossen, unter der Schleimhaut gelegenen ziemlich weichen, grauweissen Tumor von deutlich streifigem Baue, der sich histologisch als ein Cystoadenomyom herausstellte, d. h. es handelte sich um ein aberriertes Pankreas, das submukös gelegen war und dessen mit hohem Cylinderepithel ausgekleideten Ausführungsgänge in erheblicher Weise proliferiert waren und auch ihrerseits wieder eine Wucherung der sie umgebenden Muskulatur bewirkt hatten. Eine ähnliche sekundäre Wucherung von Muskulatur mag auch in dem Falle von Myocarcinom Liebmanns (9) vorgelegen haben, in dem man aber von einer echten Mischgeschwulst ebensowenig reden darf, wie etwa die Schlussfolgerungen Liebmanns über Entstehung der Carcinom-

epithelien aus glatten Muskelfasern Anrecht auf Billigung haben. — Wir könnten also zu dem Resultate kommen, dass das histologische Bild von Mischgeschwülsten auf verschiedene Art entstehen kann: 1. durch erhebliche histologische Differenz von Geschwulstparenchym und Geschwulststroma; 2. durch verschiedene Entwickelungszustände ein und derselben Gewebsart; 3. durch Umwandlung gutartiger Bindesubstanzgeschwülste in sarkomatöse; 4. durch eine Art von primärer allgemeiner hyperplastischer Wucherung; 5. durch embryonale Gewebstransplantationen.

c) Einfluss und Bedeutung der Sarkome für den Gesamtorganismus.

Litteratur.

1. Alexander, De la leucocytose dans les cancères. Paris 1887.
2. Chetchovski, Rapides Wachstum eines latenten Pleurasarkoms unter den Einfluss eines akuten Gelenkrheumatismus. Gazetta lekarska. 8. 1892.
3. Ebstein, Das chronische Rückfallfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 31.
4. Hammer, Primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber. Virch. Arch. Bd. 137. S. 280.
4a. Jahn, Ein Fall von rascher Rückbildung von Sarkomen nach künstlicher Frühgeburt. Ctbl. f. Gynäkol. Bd. 18. Nr. 23.
5. Kast, Über Rückfallfieber bei multipler Sarkombildung und über das Verhalten der Körpertemperatur bei malignen Tumoren im allgemeinen. Jahrb. der Hamburg. Staatskrankenanstalten. 1890. Sonderabdruck.
6. von Limbeck, Grundriss der klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1892.
7. Pel, Pseudoleukämie oder chron. Rückfallfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 35.
8. Puritz, Über Sarkom mit sogenanntem chronischen Rückfallfieber. Virch. Arch. Bd. 126. S. 312.
9. Reinbach, Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Arch. f. klin. Chir. Bd. 46. S. 486.
10. Roth, Über einen Fall von Sarkom verbunden mit hämorrhagischer Diathese. Mitteil. aus der Tübinger Poliklinik. Bd. II. S. 59.
11. Schmidt, G. B., Über das Angiosarkom der Mamma. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 36. S. 421.
12. Spronck, Tumeurs malignes et maladies infectieuses. Annales de l'Institut Pasteur. 1892.

Die Bedeutung der Sarkome für den Gesamtorganismus ist eine derartig verschiedene, dass man kaum die Frage allgemein beantworten kann, ob Sarkome bösartige Neubildungen sind oder nicht. Es ist vielmehr sicher, dass es Neubildungen giebt, die wir anatomisch-histologisch durchaus nicht anders wie als Sarkome bezeichnen können und die doch keine irgendwie nennenswerte Malignität besitzen; das sind vor allem die als Epuliden bezeichneten Riesenzellensarkome und manche Sarkome der Speicheldrüsen, die dem Kliniker oft als Chondrome imponieren; Neubildungen, die zwar hier und da eine gewisse Neigung zum Recidivieren besitzen, aber niemals Metastasen machen. Unter den Sarkomen des Knochens nehmen dann noch die Riesenzellensarkome eine besondere Stellung ein, indem sie ebenfalls sehr häufig lokal

bleiben und keine Neigung zur Metastasenbildung aufweisen. — Wenn aber schon in dieser Hinsicht grössere Unterschiede zwischen den Sarkomformen herrschen, so gilt das noch mehr von den feineren und weniger auffälligen Veränderungen, die im Körper unter dem Einflusse der Sarkomwucherungen vor sich gehen können. Es sind daher unsere Kenntnisse hierüber noch äusserst lückenhaft; auch fehlt es vor allem noch an genaueren Stoffwechseluntersuchungen bei Sarkomatösen. — Einiges vermögen wir über das Verhalten des Blutes bei Sarkomkranken auszusagen. Es kommen hier in Betracht 1. die Abnahme der roten und 2. die Zunahme der weissen Blutkörperchen. —

ad 1. Nachdem schon Haeberlein auf das Vorkommen von Anämie bei malignen Tumoren aufmerksam gemacht, ohne aber schärfer zwischen Sarkomen und Carcinomen zu unterscheiden, hat G. B. Schmidt (11) für Mammatumoren die Behauptung aufgestellt, dass sich das histologisch dem Carcinom so ausserordentlich ähnliche Angiosarkom von ersterem gerade durch den Mangel an Kachexie und Anämie unterscheidet. Während bei Frauen mit Mammacarcinom der Hämoglobingehalt des Blutes 60 bis 65 % und weniger betrug, war derselbe bei Frauen mit Angiosarkom 85 bis 86 % (normaler Hämoglobingehalt der Frauen 90 %), also annähernd normal. v. Limbeck (6) fand jedoch in einem Falle von Sarkom der Lymphdrüsen die Zahl der roten Blutkörperchen bis auf 1280000 im cbmm gesunken und in einem anderen Falle, der von ihm als Carcinom der linken Niere bezeichnet wird, aller Wahrscheinlichkeit nach aber ein Sarkom war, 2½ Million roter Blutkörperchen. Auch in dem Falle von Roth (10), wo das Sarkom am Kreuzbein sass, kam es zu ausgedehnteren Zerfall roter Blutkörperchen; doch fehlen hier, wie in allen anderen Fällen nähere Angaben über morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen. Nur Hammer (4) erwähnt in seinem Falle mässige Poikilocytose, ebenso Reinbach in einigen Fällen, wie er auch stets Verminderung des Hämoglobingehalts konstatierte. —

ad 2. Eine richtige Leukocytose ist bei Sarkomen verhältnismässig häufig beobachtet worden. Schon Hayem (4a) fand in 7 Fällen von Osteosarkom 19500 weisse Blutkörperchen im cbmm als Mittelwert, Alexander (1) hat in seinem Falle von Osteosarkom der Wirbelsäule und des Sternum 52700, v. Limbeck bei Lymphosarkomen 38000 und in dem oben erwähnten Falle von Nierensarkom sogar 80514 Leukocyten im cbmm beobachtet. Reinbach (9) fand unter 20 Fällen von Sarkomen 16 mal die polynukleären Zellen oder Lymphocyten vermehrt, in einem Fall von Lymphosarkom auch eine enorme Vermehrung der eosinophilen Zellen und den Befund der Markzellen. Bestimmte Beziehungen zwischen Schwere der Erkrankungen und Schwere der Blutveränderung konnte Reinbach nicht

feststellen. — Ausser diesen Veränderungen des Blutes, welche ja auch durchaus noch nicht genügend studiert sind, haben in neuerer Zeit besonders eigentümliche Fiebererscheinungen bei Sarkomkranken das Interesse erregt. Nachdem zuerst Ebstein (3) unter dem Namen „chronisches Rückfallfieber“ eine Erkrankung beschrieben hatte, welche durch das Auftreten von 13—14 Tage dauernden Fieberanfällen mit nachfolgenden 10 bis 11 Tage währenden fieberfreien Intervallen charakterisiert ist, wies Pel (7) nach, dass man es mit einer besonderen Form der Pseudoleukämie zu thun habe, wie namentlich aus den Sektionsbefunden (Lymphdrüsen-, Milz- und Leberhyperplasie) hervorging. In der That haben auch die weiteren Fälle von Puritz (8), Hammer und Kast (5) die Thatsache bestätigt, dass die eigentümliche Form des Fiebers vor allem bei Lymphosarkomatosis vorkommt; und alle histologischen Beschreibungen, wie besonders die von Hammer, zeigen, dass wir es mit den Neubildungen zu thun haben, die bald als Myelome, maligne Lymphome oder Lymphosarkome bezeichnet werden. Kast hat freilich behauptet, dass bei bösartigen Geschwülsten, Sarkomen sowohl wie Carcinomen und zwar auch solchen, die nicht geschwürig zerfallen sind, ausnahmsweise Temperatursteigerungen erheblichen Grades vorkommen können. Unter den von ihm näher angegebenen vier Fällen (7jähriger Knabe mit Lymphomen der Lymphknoten und der Lunge; 16jähriger Knabe mit metastasierendem Knochensarkom; 18jähriges Mädchen mit Rundzellensarkom der Thymus und 35jähriger Mann mit allgemeiner Lymphdrüsensarkomatose) befindet sich jedoch kein einziger, der nicht in das Gebiet des Lymphosarkoms hineingehört. Das ist deswegen wichtig, weil die Lymphosarkome nach meiner Überzeugung von den eigentlichen autonomen Neubildungen zu trennen, und infektiösen oder bakteriell-toxischen Ursprungs sind. Wenn man auch Kast darin Recht geben mag, dass bei verschiedenartigen Neubildungen durch Zerfall der Neubildung oder auch durch die schubweise intermittierende Art der Invasion von Geschwulstmetastasen Fieber erzeugt werden kann, so bleibt doch vorläufig die Thatsache übrig, dass das typische Bild des chronischen Rückfallfiebers vornehmlich bei Lymphosarkomen beobachtet wird. Das macht es wahrscheinlich, dass wir es hier mit der Wirkung eines spezifischen Agens zu thun haben, eventuell also die Fieberbewegungen mit der Verschleppung noch unbekannter Mikroorganismen oder der Anhäufung ihrer Stoffwechselprodukte zusammenhängen. Auch für die obenerwähnte Leukocytose und Oligocythämie gilt ähnliches, indem wenigstens die grösste Anzahl der Beobachtungen sich auf die Lymphosarkome bezieht; es würden in diesen Fällen die Leukocytose und Anämie auf eine Linie mit den infektiösen und toxischen Blutveränderungen zu stellen sein. Ähnliches ist auch der Fall, wenn die Blutveränderungen an Verjauchung und Vereiterung von

Neubildungen anschliesst. Doch scheint es auch Fälle zu geben, wo ohne schwere Zerstörungen der Tumoren, eventuell nur bei rein regressiven Veränderungen Leukocytose eintritt; diese Fälle sind dann jedenfalls so zu erklären, dass auch bei aseptischem Zerfall von Zellen Stoffe frei werden, welche positiv chemotaktisch wirken. Ob auch der Sitz der Tumoren — in den blutbereitenden Organen — von Bedeutung für das Zustandekommen der Blutveränderungen ist, bedarf jedenfalls noch genauerer Untersuchung. Alle diese Fragen werden erst durch viel zahlreichere, durch genaue Sektionsbefunde und mikroskopische Untersuchungen kontrollierte Untersuchungen ihrer definitiven Lösung näher gebracht werden können und vor allem wird es dabei nötig sein, zwischen den Lymphosarkomen und den echten Sarkomen eine scharfe Trennung vorzunehmen. — Dass umgekehrt aber auch das lokale Wachstum und die Ausbreitung der Sarkome durch Veränderungen des Gesamtorganismus beeinflusst werden, zeigt der Fall von Chetchovski (2). Bei einem 19jährigen Mädchen war der Oberschenkel wegen Spindelzellensarkom amputiert worden; als 9 Monate darauf die sich völlig wohl fühlende Patientin einen fieberhaften Gelenkrheumatismus acquirierte, stellten sich allmählich starke Beschwerden seitens der Respirationsorgane ein, so dass die Diagnose auf Lungenmetastasen gestellt wurde. In der That fanden sich bei der Sektion in den Lungen zahlreiche Metastasen vor, deren Wachstum augenscheinlich durch die fieberhafte Krankheit begünstigt wurde. Dass durch Bakterientoxine der Zerfall von Sarkomen beschleunigt werden kann, das zeigen ja auch die Versuche Sproncks (12) über den Einfluss der Erysipeltoxine auf die Entwickelung bösartiger Neubildungen; ob aber wirklich dadurch eine völlige Heilung derselben erzielt werden kann, wie es von manchen amerikanischen und deutschen Ärzten nicht nur erhofft wird, sondern sogar angeblich beobachtet sein soll, muss vorläufig noch sehr bezweifelt werden. — Ob auch physiologische Veränderungen des Körpers für die Entwickelung der Sarkome bedeutungsvoll sind, muss ebenfalls noch unentschieden gelassen werden. Manche Angaben, über rapides Wachstum würde ja dafür sprechen und ein Fall von Jahn (4a), wo sich nach künstlicher Frühgeburt, ein Sarkom der rechten Achselhöhle und zahlreiche Metastasen zurückbildeten, würde in diesem Sinne gedeutet werden können. Doch ist der Fall aus Mangel genauer anatomischer Angaben nicht gut zu verwerten. —

d) Ätiologie der Sarkome.

Litteratur.

1. Aldibert, De la chirurgie du rein chez l'enfant. Revue mens. des malad. de l'enf. XI. Oct. Nov. 1893.

2. **Barth, A.**, Über Prostatasarkom. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 42. S. 758.
2a. **Balzer**, Über prim. Dünndarmsarkome. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 44. S. 717.
3. **Borchard**, Nierensarkom bei einem Kinde; Metastasen in den Lungen etc. Deutsch. med. Wochenschr. Bd. 19. Nr. 36. 1893.
4. **Clarke, Jackson**, Morbid growths and sporozoa. 1893. Brit. med. Journ. 21. Jan. 1892.
5. **Ders.**, Sporozoa in Sarcoma. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 16. S. 809.
6. **Cohn, M.**, Primäres Nebennierensarkom bei einem 9 monatl. Kinde. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 31. Nr. 11. 1894.
7. **Döderlein und Birch-Hirschfeld**, Embryonale Drüsengeschwulst der Nierengegend im Kindesalter. Ctbl. für d. Krankheiten der Harn- u. Sexualorgane. Bd. V. Heft 1 u. 2.
8. **Doran**, Myome of the uterus becoming sarcomatous. Reprinted from the Transact. of the Pathol. Societ. of London. 1890.
9. **Duplay und Cazin**, Experimentelle Erzeugung von Tumoren bei Tieren. Vortrag, gehalten auf dem XI. internat. med. Kongress in Rom. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. V. S. 899.
10. **v. Eiselsberg**, Über einen Fall von erfolgreicher Transplantation eines Fibrosarkoms bei Ratten. Wien. klin. Wochenschr. Bd. III. Nr. 48.
11. **v. Esmarch**, Über Ätiologie und Diagnose bösartiger Geschwülste. Arch. f. klin. Chir. Bd. 39.
12. **Frick**, Zwei Fälle von primärem Scheidensarkomen bei Kindern. **Virch.** Arch. Bd. 117. S. 248.
13. **Hauser**, Virch. Arch. Bd. 82.
14. **Israel, J.**, Erfahrungen über Nierenchirurgie. Berlin 1894. **A. Hirschwald.** Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 47. S. 302.
15. **v. Kahlden**, Über das Sarkom des Uterus. **Ziegl.** Beiträge. Bd. 14.
16. **Kolisko**, Das polypöse Sarkom der Vagina im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1889. Nr. 6—11.
17. **Löwenthal**, Über die traumatische Entstehung der Geschwülste. Arch. f. klin. chir. Bd. 49. 1894.
18. **Malcolm**, A case of nephrectomy for malignan tumour in a patient 23 months. Lancet. I. Febr. 3. u. 17. 1394.
19. **Martens**, Ein Beitrag zur Entwickelung des Melanosarkoms der Chorioidea bei angeborener Melanosis sclerae. **Virch.** Arch. Bd. 138. S. 111.
20. **Pawlowsky**, Über parasitäre Zelleinschlüsse in sarkomatösen Geschwülsten. **Virch.** Arch. Bd. 133. S. 464.
21. **Pick**, Das primäre Nierensarkom. Inaug.-Dissert. Würzburg 1893.
22. **Pick, L.**, Zur Histogenese und Klassifikation der Gebärmuttersarkome. Arch. f. Gyn. Bd. 48. Heft 1. Sonderabdruck.
23. **Ribbert**, Über die Entstehung der Geschwülste. Deutsch. med. Wochenschr. 1895 Nr. 1—4.
24. **Riederer**, Anatom.-histolog. Untersuchungen über einen Fall von Uterussarkom. Dissertat. Zürich 1894.
25. **Salomoni**, Nephrectomia paraperitoneale per sarcoma. Riform. med. Nr. 155. 1894.
26. **Steinmetz**, Beitrag zur Kasuistik und Statistik der primären Geschwülste der Harnblase im Kindesalter. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 39. S. 313.
27. **Steven, Lindsay and Brown**, Journ. of Pathol. Oct. 1893.
28. **Vedeler**, Das Sarkomsporozoon. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 16. S. 849.
29. **Verhoef**, Sarkome du rein chez un enfant. Annal. des malad. des org. génito-urin. XII. S. 631.
30. **Williams, W.**, Beiträge zur Histologie und Histogenese des Uterussarkoms. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 15. S. 141.

Für die Ätiologie der Sarkome sind die gleichen Faktoren in Anspruch genommen worden, wie für die meisten anderen autonomen Neubildungen. Wir werden hier also zu betrachten haben 1. die Bedeutung embryonaler Keimesverirrung (Cohnheimsche Theorie); 2. die Bedeutung entzündlicher und traumatischer Schädlichkeiten, im besonderen kommt dann noch hinzu 3. die parasitäre Ätiologie und 4. die Frage, die bei allen bösartigen Neubildungen in Betracht zu ziehen ist, der Umwandlung gutartiger Neubildungen in Sarkome. —

ad 1. Fast von allen Autoren wird zugegeben, dass die Cohnheimsche Theorie, wenn sie überhaupt anerkannt werden kann, in erster Linie für die Sarkome von Bedeutung ist. Freilich hat sich mancher durch den histologischen Charakter, welcher als „embryonaler" Typus bezeichnet wird, dazu verführen lassen, auch eine embryonale Entstehung anzunehmen. Wir haben aber schon oben darauf hingewiesen, dass der Ausdruck „embryonaler Typus" infolge seiner Vieldeutigkeit besser vermieden und durch den Ausdruck „unfertige Beschaffenheit" ersetzt werden sollte; da thatsächlich wohl für sämtliche Sarkome die unfertige Beschaffenheit der zelligen Elemente das Charakteristische ist. Was dann die Entstehung der Sarkome aus embryonal unverbrauchten Keimen anbetrifft, so hat schon Cohnheim dafür folgende Momente geltend gemacht: a) das relativ häufige Vorkommen von Sarkomen bei jugendlichen Individuen, b) die Beziehungen der melanotischen Sarkome zu den angeborenen Pigmentflecken, c) die sarkomatösen Mischgeschwülste der Speicheldrüsen und Hoden. — Auch in der neueren Zeit bewegen sich die Untersuchungen in gleicher Richtung; nur haben sich die Beobachtungen über angeborene und im frühen Kindesalter auftretende sarkomatöse Neubildungen erheblich vermehrt. Dabei ist es in gewisser Beziehung von prinzipieller Wichtigkeit, dass die grösste Anzahl der angeborenen und im jugendlichen Alter auftretenden Sarkome am Urogenitalapparat beobachtet wird, wo die Entwickelungsvorgänge besonders komplizierte sind. Namentlich in den Nieren ist die Zahl der im jugendlichen Alter auftretenden Sarkome relativ sehr gross. Ich habe im ganzen aus der neueren Litteratur 136 derartige Fälle zusammenstellen können, wobei ich nur diejenigen mitgerechnet habe, wo die anatomische Diagnose direkt auf Sarkom oder Adenosarkom gestellt ist und diejenigen, die meiner Meinung nach zwar ebenfalls auf Grund der histologischen Beschreibung zu den Sarkomen gehören, aber von den Autoren als Carcinome oder Adenome bezeichnet worden sind, fortgelassen habe. Den grössten Anteil nehmen dabei die Sarkome der Niere ein, von denen Aldibert (1) 45 und Döderlein und Birch-Hirschfeld (7) 40 zusammengestellt haben; es kommen dann noch dazu je 1 Fall von Borchard (3), J. Israel (14), Malcolm (18), Pick (21), Salomoni (25) und Verhoef (29). Unter

diesen Fällen, bei denen nicht überall genauere Altersangabe vorhanden ist, waren 8 im Alter von 4 Tagen bis 20 Monaten, 18 im Alter von 2 bis 3 Jahr 8 Monat, 16 bis zu 6 Jahren und 4 bis zu 14 Jahren. Die grösste Anzahl dieser Neubildungen gehören in die Gruppe der hypernephroiden Sarkome, wie aus der Übereinstimmung in der histologischen Struktur mit den sicher von aberrierten Nebennierenkeimen ausgehenden Sarkomen Erwachsener hervorgeht. Dass thatsächlich nicht so selten aus aberrierten Nebennierenkeimen gutartige und bösartige Neubildungen hervorgehen können, ist bekanntlich zuerst von Grawitz behauptet, von den verschiedensten Seiten bestätigt und gegenüber neueren Angriffen von Driessen und Sudek durch Askanazy und Lubarsch verteidigt worden. Freilich bleibt es auch hier noch immer unklar, warum die destruierende Wucherung oft erst im späteren Lebensalter auftritt und durchaus nicht alle aberrierten Keime gleichmässig befällt. So haben Benecke und Lubarsch in Fällen von hypernephroiden Sarkomen der Niere daneben noch unveränderte, nicht gewucherte Nebennierenkeime in derselben Niere oder an anderen Stellen der Bauchhöhle gefunden; und bei der ausserordentlichen Häufigkeit, mit der aberrierte Nebennierenkeime im Körper angetroffen werden, muss immer noch nach einem besonderen Grund gesucht werden, warum im einzelnen Falle sich ein stärkeres Wachstum anschliesst. Ribbert (23) meint nun, dass aus den aberrierten Nebennierenkeimen nur dann Geschwülste entstehen, wenn aus den verlagerten Abschnitten einzelne Zellen oder Zellgruppen abgetrennt werden; wobei er sich auf eine Beobachtung von Ricker beruft, dass in einem Falle von Struma suprarenalis aberrans keine scharfe Abgrenzung gegen die Nierenrinde vorhanden war, und mehrere kleine Haufen von Nebennierenzellen in dem Nierengewebe mitten zwischen Harnkanälchen lagen. Ich möchte dieser Beobachtung keine allzugrosse Bedeutung beimessen, da es durchaus nicht selten von mir beobachtet worden ist, dass die aberrierten Nebennierenkeime nicht durch eine bindegewebige Kapsel vom Nierengewebe abgegrenzt sind (das hat auch schon Grawitz angegeben), und gerade in dem einen Fall, wo ich in einer von hypernephroiden Sarkomen eingenommenen Niere noch unverändertes Nebennierengewebe finden konnte, war keine Abgrenzung von der Nierensubstanz durch eine bindegewebige Kapsel vorhanden. Also auch hier muss noch etwas Besonderes angenommen werden, was den Anstoss zur schrankenlosen Wucherung giebt. — Ausser diesen von aberrierten Nebennierenteilen ausgehenden Sarkomen werden auch solche beobachtet, die mehr oder weniger ausgeprägt zur Gruppe der Teratome gehören, so vor allem diejenigen, die auch quergestreifte Muskulatur enthalten. Auch die Fälle von Döderlein-Birch-Hirschfeld und von

Hansemann[1]), welche als Adenomyosarkome bezeichnet wurden, gehören in diese Gruppe von sarkomatösen Neubildungen, die aber an die teratoiden grenzen und Birch-Hirschfeld hat direkt die Meinung ausgesprochen, dass die beobachteten Tumoren von Resten des Wolffschen Körpers ausgehen, wofür auch der überwiegende Befund bei weiblichen Individuen spricht, bei denen ja der Wolffsche Körper als ein überschüssiges Organ betrachtet werden muss. Ein anderer von Hildebrand beschriebener Fall — Kombination von Cystenniere mit Sarkombildung — mag, wie der Verf. meint, auf eine mangelhafte Vereinigung der Mark- und Rindensubstanz zurückzuführen sein. Auch ein Leiomyoliposarkom der Niere, das Lubarsch beobachtete, wird von ihm wegen des Befundes von glatter Muskulatur als ein embryonaler Tumor gedeutet. — Während somit die von aberrierten Nebennierenkeimen in der Niere auftretenden Sarkome relativ häufig sind, werden ähnliche Neubildungen in der Nebenniere selbst nur selten beobachtet; und namentlich als kongenitale Tumoren als äusserste Raritäten angesehen. Einen solchen Fall, der von Virchow als rundzelliges Sarkom benannt wurde, hat Cohn (6) bei einem 9monatlichen Kinde beschrieben. Häufiger sind dagegen wieder die bei jugendlichen Individuen auftretenden Sarkome der Prostata und Harnblase. So hat Barth (2) einen Fall von Prostatasarkom bei einem 3/4jährigen Knaben, einen anderen bei einem 16jährigen Jüngling beobachtet und hervorgehoben, dass nicht weniger als die Hälfte aller Fälle von Prostatasarkom Kinder im Alter von 1—8 Jahren betrifft. Steinmetz (26) hat in einer sorgfältigen Statistik über die Geschwülste der Harnblase im Kindesalter unter 32 Tumoren 15 Sarkome gefunden und selbst einen Fall bei einem 2 3/4 Jahre alten Knaben beobachtet; das jüngste Kind war 1 1/2, das älteste 13 Jahre alt; in einem Falle handelte es sich um ein Rhabdomyom, also eine sicher kongenital angelegte Neubildung; unter den von Steinmetz als „Schleimpolypen" angeführten Fällen findet sich ein von Winkel zufällig bei einem neugeborenen Mädchen gefundener, wo die mikroskopische Untersuchung unterlassen ist, also auch eine sarkomatöse Neubildung vorgelegen haben kann. — Fast ebenso häufig wird das primäre Scheidensarkom bei Kindern angetroffen. Frick (12) hat neuerdings 16 derartige Fälle zusammengestellt, wozu noch 3 von Kolisko (16) untersuchte hinzukommen; hiervon waren 10 im Alter von 24 Stunden bis 2 1/2 Jahren, 5 im Alter von 3—4, und nur eins über 4 Jahre alt (5 1/2); der kongenitale Ursprung ist hier vor allem dadurch gesichert worden, dass Hauser (13) und Kolisko in einigen Fällen quergestreifte Muskulatur innerhalb der Tumoren auffanden. — Wenn sich somit aus dieser ja sicher noch keines-

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 31.

wegs vollständigen Übersicht ergiebt, dass namentlich im Urogenitaltraktus verhältnismässig häufig sarkomatöse Neubildungen in ganz jugendlichem Alter beobachtet werden, so wird eine vorurteilsfreie Kritik doch eingestehen müssen, dass nur in einer Minderzahl der Fälle dadurch die kongenitale Anlage der Neubildungen sicher bewiesen ist; das gilt eigentlich nur für die Fälle, wo entweder das Auftreten der Neubildung von Geburt an oder in den ersten Lebensmonaten festgestellt wurde oder solche Gewebsarten aufgefunden wurden, die nur durch eine Keimesaberration an Ort und Stelle gelangt sein konnten. In allen anderen Fällen muss man dagegen a priori die Möglichkeit zugestehen, dass die Neubildungen ohne irgend eine kongenitale Anlage im Anschluss an äussere Schädlichkeiten entstanden. Nun muss man freilich darauf hinweisen, dass auch darin, dass Tumoren in späteren Jahren oder sogar erst im höheren Lebensalter bemerkbar werden, noch kein Gegengrund gegen die kongenitale Entstehung liegt. Denn nicht wenige der sicher kongenital angelegten Neubildungen (z. B. Hanau-Wolfensbergers Rhabdomyosarkom der Speiseröhre bei einem 75jähr. Mann) sind erst im höheren Lebensalter bemerklich geworden und von den hypernephroiden Sarkomen scheint es nach meinen Zusammenstellungen geradezu die Regel zu sein, dass sie erst im Alter von 50—79 Jahren klinische Erscheinungen hervorrufen. Man muss deswegen auch die Möglichkeit offen lassen, dass auch die später als im Kindesalter auftretenden Sarkome auf kongenitaler Anlage beruhen und, wenn z. B. primäre Scheidensarkome sich im Anschluss an Gravidität oder Puerperium entwickeln, ist es durchaus möglich, dass hierdurch den kongenital verlagerten Zellen nur ein Anstoss zur vermehrten Wucherung gegeben wurde [1]. Auch für die so seltenen Sarkome des Dünndarms, die nach Madelung am häufigsten im Alter von 30—40 Jahren angetroffen werden, ist deswegen eine kongenitale Anlage keineswegs ausgeschlossen, zumal Balzer (2a) auch einen Fall bei einem 4jährigen Knaben und Stern ein kongenitales Dünndarmsarkom beobachtet hat. — Von sehr grosser Wichtigkeit wäre es natürlich, wenn man irgend welche sichere Anhaltspunkte zur Trennung der kongenital angelegten und erworbenen Sarkome besässe. Aber abgesehen davon, dass die erstere Möglichkeit gerade bei Sarkomen niemals mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, sind derartige durchschlagende Differenzen noch nicht aufgefunden. Birch-Hirschfeld hat allerdings darauf hingewiesen, dass sicher ange-

[1]) Das ist z. B. sehr wahrscheinlich in einem von Kalustow (Arch. f. Gynäkol. Bd. 40, S. 499) beschriebenen Falle, wo sich ein Angiosarcoma haemorrhagicum bei einer 23jähr. Frau im Anschluss an 2 Geburten und 2 Aborte entwickelte.

borenen Neubildungen der Niere ein langsameres Wachstum und eine geringere Neigung zur Metastasenbildung zukommt; das ist aber, wie Birch-Hirschfeld selbst auseinandersetzt, mehr zur Unterscheidung vom Carcinom von Bedeutung. Auch für die hypernephroiden Tumoren trifft ja namentlich das anfänglich sehr langsame Wachstum (durchschnittlich 3—10 Jahre, in einem Falle vielleicht 30 Jahre [Lubarsch]) zu, doch besteht hier gerade namentlich, wenn es sich um ältere Individuen handelt, eine entschiedene Neigung zur Metastasenbildung. — Über die Beziehungen der Pigmentnaevi zu den Melanosarkomen ist schon oben einiges bemerkt. So allgemein die Annahme ist, dass Melanosarkome aus Pigmentflecken hervorgehen, so wenig ganz sichere Beobachtungen giebt es doch darüber. Ein interessanter derartiger Fall, der verhältnismässig beweisend ist, wird von Martens (19) mitgeteilt. Da derselbe weiter unten in der Zusammenstellung von Schimmelbusch ausführlicher erwähnt wird, sei hier nur kurz darauf verwiesen.

ad 2. Welche Bedeutung entzündliche und traumatische Schädlichkeiten für die Entstehung der Sarkome besitzen, ist, wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, besonders schwer zu beurteilen. Darüber kann ja kein Zweifel herrschen, dass nicht selten im Anschluss an Traumen eine äusserst rapide Entwickelung von Sarkomen beobachtet wird — derartige Fälle sind z. B. von Th. Smith, Bessel-Hagen[1]), Middeldorpf u. a. auch bei jugendlichen Individuen beobachtet worden. Aber da es sich vielfach bei diesen Beobachtungen um innere Sarkome handelt, ist sehr wohl die Möglichkeit vorhanden, dass das Trauma nur das Wachstum eines bis dahin latenten Sarkoms beschleunigt hat, nicht aber die Ursache der Sarkombildung war. Auch grössere statistische Untersuchungen haben bis jetzt kein einwandsfreies Material geliefert. Die mühevollen Zusammenstellungen Löwenthals (17), der 800 Fälle, darunter 316 Sarkome aufzählt, wo eine traumatische Ätiologie sichergestellt sein soll, sind leider zu unkritisch, um neues Licht in die schwierige Frage zu bringen. Ganz allgemein kann man aber wohl sagen, dass Traumen und Entzündungen allein als Ursache von Sarkombildungen nicht genügend sind; sondern höchstens unter bestimmten — uns noch unbekannten Voraussetzungen — bedeutungsvoll sein können. Statistische Untersuchungen darüber hätten höchstens dann einen Wert, wenn sie durch Zusammenstellungen ergänzt würden, welche zeigen, wie oft nach Traumen und Entzündungen keine Sarkombildung, oder überhaupt keine Tumorbildung eintritt. —

ad 3. Was die parasitäre Ätiologie der Sarkome anbetrifft, so lag

[1]) Ein ulceröses Sarkom des Jejunum bei einem Kinde. Virch. Arch. Bd. 99. S. 99.

es ja in der That nach Entdeckung der Erreger der infektiösen Granulationsgeschwülste nahe, auch für die Sarkome nach pflanzlichen Erregern zu suchen. Es ist hier unnötig, auf alle die verfehlten derartigen Versuche von Izquierdo, Schill u. a. näher einzugehen; es genügt festzustellen, dass noch für keine Sarkomart Spaltpilze mit irgendwelcher Sicherheit als Erreger nachgewiesen sind. Eine eigenartige Anschauung vertritt von Esmarch (11a), der eine Beziehung zwischen Syphilis und Sarkombildung beobachtet haben will. Als Begründung kann er freilich nur das anführen, dass manche Sarkome nach antisyphilitischen Kuren Besserung zeigten und bei einer Anzahl Sarkomatöser auch voraufgegangene Syphilis festgestellt werden konnte. Natürlich ist das alles sehr vieldeutig und auch gar nicht ausgeschlossen, dass hier und da wohl ein Gumma als Sarkom angesehen wurde. Jedenfalls kann man mit Sicherheit sagen, dass an syphilitische Neubildungen viel häufiger noch Carcinome als Sarkome anschliessen. — Auch die Bemühungen der neuesten Zeit, in Sarkomen Protozoen nachzuweisen und als Erreger dieser Neubildungen anzuschuldigen, sind noch von keinem Erfolg gekrönt gewesen. Zwar haben J. Clarke (4, 5), Pawlowsky (20), Lindsay Stewen und Brown (28), Vedeler (29) u. a. ausführliche Beschreibungen über das Vorkommen von Protozoen in Sarkomen gegeben und Vedeler hat sogar die Behauptung aufgestellt, dass die Sarkomsporozoen morphologisch von den in Platten- und Cylinderepithelcarcinomen vorkommenden Protozoen zu unterscheiden seien. Es ist unnötig, hier eine genauere Schilderung der von den genannten Autoren beschriebenen Bildungen zu geben; denn es ist, wie die Abbildungen in den betreffenden Arbeiten zeigen, nicht möglich sie von den bei Carcinomen vorkommenden Formen zu unterscheiden, wie im Gegensatz zu Vedeler versichert werden kann; es ist das um so weniger möglich, als man überhaupt noch ausser stande ist, einen besonderen Typus von „Carcinomprotozoen“ aufzustellen; es macht vielmehr die grössten Schwierigkeiten, die verschiedenen Schilderungen der einzelnen Autoren auch nur annähernd mit einander in Übereinstimmung zu bringen. Indem hier auf die eingehende Darstellung der sogen. Carcinomprotozoen verwiesen wird, sei nur noch betont, dass auch die Sarkomprotozoen durch die verschiedensten Zell- und Kerndegenerationen (Karyorhexis und Karyolysis) etc. hervorgebracht sind. Allerdings liegt neuerdings eine fragmentarische Mitteilung vor, die, falls sie sich bestätigen sollte, von der grössten Bedeutung wäre. Jürgens hat nämlich mitgeteilt, dass er in einem Endotheliom des Gehirns vom Menschen Coccidien fand, und nach Überimpfung von Tumorstückchen auf Kaninchen die Tiere an allgemeiner Coccidiose mit Tumorbildung zu Grunde gehen sah. Gegenüber der ganz kurzen Notiz, die bis jetzt hierüber vorliegt, ist es schwer einen kritisch gerechtfertigten

Standpunkt einzunehmen. Nur das sei hier bemerkt, dass die positive Übertragung von beim Menschen vorkommenden Protozoen auf Kaninchen auch zoologisch ein vollständiges Novum darstellen würde; denn bis jetzt haben alle Versuche gezeigt, dass die parasitären Protozoen sich so ausserordentlich eng dem Wirtskörper anpassen, dass es nicht mal möglich ist, sie im Körper der verwandtesten Tierspecies zur Weiterentwickelung zu bringen. — Andere Angaben über Befunde parasitärer Organismen in Sarkomen verdienen noch weniger Beachtung. Wenn z. B. Busse über die gelungene Züchtung von Zelleinschlüssen in Geschwülsten berichtete, so hat sich später mit Sicherheit herausgestellt, dass die auffälligen Gebilde Sprosspilze waren und ob es sich überhaupt um ein Riesenzellensarkom handelte, muss ebenso unentschieden bleiben, wie die Frage, ob die Sprosspilze irgend welche pathogene Bedeutung besessen haben. — Für die Frage der infektiösen Natur der Sarkome war es ja in erster Linie von Wichtigkeit, ob es gelänge, eine Übertragung derselben hervorzubringen. Trotz zahlreicher Versuche ist die Ausbeute auch noch sehr gering. Es liegen auffallenderweise bis jetzt nur Mitteilungen über gelungene Übertragungen von Fibrosarkomen von Ratten auf Ratten vor, über die zuerst v. Eiselsberg (10) und dann Duplay und Cazin (9) berichteten. v. Eiselsberg implantierte ein an der Schulter sitzendes Fibrosarkom einer Ratte in die Bauchhöhle einer anderen und fand bei dem fünf Monate später erfolgtem Tode einen hühnereigrossen, höckerigen Tumor in den Blättern des Mesenteriums eingebettet. Duplay und Cazin hatten unter ausserordentlich zahlreichen Versuchen nur einen positiven Erfolg und zwar mit einem Fibrom der Mamma, welches sie von einer weissen Ratte auf eine andere verimpften. Als neun Monat später der Tod eintrat, hatte der Tumor $^1/_3$ des Totalgewichts der Ratte angenommen. — Die Versuche sind natürlich nicht eindeutig und beweisen nicht ohne weiteres für eine infektiöse Entstehung. Auffallend ist es ja überhaupt, dass mit Ausnahme des einen positiven Versuchs von Wehr, bis jetzt nur an Ratten gelungene Übertragungen von Neubildungen vorgekommen sind, so dass man fast glauben könnte, dass Ratten eine besondere Disposition für Geschwulstentwickelung besitzen. Immerhin liegen die Verhältnisse hier nicht so klar, wie in den Carcinomübertragungen Hanaus, da eine Transplantation von Bindegewebszellen normalerweise nicht so ohne weiteres gelingt, wie die von Epithelien; es ist aber auch gar nicht auszuschliessen, dass es sich sowohl in v. Eiselsbergs, wie Duplays und Cazins Fall um irgend eine infektiöse Bildung gehandelt hat, die nur histologisch einem Fibrom, bezw. Fibrosarkom sehr ähnelte. Bei dem Mangel genauerer Angaben über die Zusammensetzung der Neubildung lässt sich ein sicheres Urteil vorläufig nicht abgeben.

ad 4. Ob gutartige Neubildungen sich in bösartige umwandeln können, ist eine Frage, die zwar, namentlich von Praktikern vielfach diskutiert worden ist, aber infolge unserer Unbekanntschaft mit der Ätiologie der Neubildungen schwer zu einer sicheren Entscheidung gebracht werden kann. Bei den Sarkomen liegt es vielleicht besonders nahe, eine derartige Umwandlung für möglich zu halten. Da wir berechtigt sind, anzunehmen, dass das Sarkomgewebe ein unfertiges Stadium der verschiedenartigsten Bindesubstanzen darstellt und wir nicht selten in einer sarkomatösen Neubildung neben dem eigentlichen Sarkomgewebe ausgeprägte, fertige Bindesubstanz (Binde-, Knorpel-, Knochengewebe u. s. w.) zu sehen bekommen, wäre es a priori wohl denkbar, dass die sarkomatösen Gewebsteile nur einen Rückschlag in das unfertige (embryonale) Stadium der ausgebildeten Gewebsart darstellen. Kommt dann die klinische Beobachtung dazu, dass ein seit längerer Zeit beobachteter Tumor weicher wird und rapide wächst, so scheint die Umwandlung der gutartigen in die sarkomatöse Neubildung sicher zu sein. Aber es liegt auf der Hand, dass diese Deutung keineswegs zwingend ist; es ist vielmehr möglich und sogar wahrscheinlicher, dass wenn wir in einer Neubildung unfertige (sarkomatöse) und ausgebildete Bindesubstanz finden, letzteres nur ein anderes Stadium des sarkomatösen Gewebes darstellt, das ausnahmsweise seine vollkommene Ausbildung erreicht hat und auch plötzlich oder allmählich eintretendes rascheres Wachstum kann in einem von Anbeginn an sarkomatösen Tumor durch besondere Verhältnisse eintreten. Man hat deswegen immer von neuem nach schärferen Beweises für die sarkomatöse Umwandlung gutartiger Tumoren gesucht und sie in histologischen Übergangsbildern zu sehen geglaubt. So beschreibt Tilger (Virch. Arch. Bd. 133) einen Fall von Umwandlung eines Magenfibroms in ein Sarkom, wo sich „der Übergang vom Fibrom zu echtem sarkomatösen Gewebe mit grosser Deutlichkeit verfolgen“ liess und Westphalen (Virch. Arch. Bd. 110 u. 114) beobachtete in 2 Fällen von multiplen Fibromen der Nerven daneben auch sarkomatöse Tumoren der Nervenscheiden, welche er als sarkomatös entartete Fibrome ansieht. Es ist ferner in letzterer Zeit die sarkomatöse Umwandlung besonders häufig an Uterussarkomen studiert worden, von denen schon früher behauptet wurde, dass sie aus Myomen sich entwickeln. Dabei ist es ganz ausserordentlich interessant, dass fast jeder einzelne Untersucher die Untersuchungen seiner Vorgänger für unbeweisend hält. Ganz allgemein wird jetzt zugegeben, dass die früher so häufigen Angaben über das Nebeneinandervorkommen von sarkomatösen und myomatösen Stellen in Uterustumoren wenig beweiskräftig sind. v. Kahlden (15) hat deswegen geradezu gemeint, dass es ihm „zum erstenmal gelungen sei, den direkten histologischen Beweis von dem Übergang eines Myoms in Sarkom“ zu

erbringen; Pick (22) hat das aber wieder in Zweifel gezogen und mit Recht darauf hingewiesen, dass in dem Falle v. Kahldens sich stets zwei scharf begrenzte Territorien von glatten Muskelzellen einerseits und kleinen, dichtgedrängten, intensiv gefärbten Spindel- (Sarkom-) zellen andrerseits vorfanden, während man zum Beweise des Übergangs von Muskel- in Sarkomzellen eine innige Durchmischung der einzelnen Formen untereinander verlangen müsse. Nun glaubt Pick, dass dies ihm und Williams (30) in einigen Fällen gelungen sei. Williams beobachtete bei einer 47 jähr. Frau einen Tumor, den er als Myoma sarcomatodes uteri bezeichnet. Die Kapsel des Tumors bestand aus ganz normaler Uterusmuskulatur; die peripherslen Schichten zeigten den Bau eines Uterusmyoms mit spärlichen sarkomatösen Stellen; im Centrum wurde der sarkomatöse Bau ausgeprägter und hier fanden sich Bilder, die als deutliche Übergänge von Myom- in Sarkomgewebe gedeutet wurden. Neben normalen Muskelzellen erschienen solche mit erheblich vergrösserten Kernen oder auch karyokinetischen Teilungsfiguren; die Zellen liegen dicht gedrängt aneinander und es erscheinen Riesenzellen, die ebenfalls aus glatten Muskelzellen hervorgegangen sein sollen. Ähnliches beschreibt Pick. Nach seiner Meinung wird in dem von ihm beobachteten Falle von Uterussarkom bei einer 41 jähr. Frau die Umwandlung der glatten Muskelfasern in Sarkom- und Myomzellen bewiesen 1. dadurch, dass die Sarkomzellen ganz regellos zwischen Muskelzellen angetroffen werden, 2. dadurch dass die Sarkomfaserzüge eine unmittelbare Fortsetzung der Muskelzüge darstellen, wie es Fig. 2 beweisen soll, 3. dadurch, dass die in den Muskelbündeln vorhandenen Kernformationen leicht alle Übergänge von der dunkeltingierten Stäbchenform zu der blassgefärbten, leichtgranulierten rundlichen Eigestalt der Sarkomzellenkerne darbieten. Wenn Pick auf Grund derartiger Bilder zu dem Schluss kommt, dass die Produktion der Sarkom- (und Myxom-) zellen in durchaus eindeutiger Weise von den Muskelzellen des Myoms abzuleiten sei", so hätte ihn eigentlich das Schicksal seiner Vorgänger vor allzu grosser Sicherheit warnen sollen. Ich kann weder in den Ausführungen Williams, noch denen Picks zwingende Beweise für die behauptete Metaplasie sehen; alle ihre Beobachtungen lassen sich ohne irgend welchen Zwang auch anders erklären. Was zunächst die Riesenzellen Williams anbetrifft, so begreife ich durchaus, dass er hie und da den subjektiven Eindruck haben konnte, als wären sie aus Muskelzellen entstanden; aber irgend einen objektiven Beweis hat er dafür nicht anführen können. Auch sämtliche übrigen Bilder von Williams und Pick erlauben eine andere Deutung. Dass in Fig. 2 von Pick die Sarkomzellzüge die gleiche Richtung einschlagen, wie die Muskelzüge, müsste selbstverständlich auch der Fall sein, wenn das sarkomatöse Gewebe aus dem

interstitiellen Bindegewebe hervorgegangen wäre. Und in Fig. 3 sehe ich nichts, wie teils gequollene Muskelzellen, teils polymorphe Sarkomzellen. Dass Sarkomzellen oft genug Muskelzellen geradezu zum Verwechseln ähnlich sehen, ist eine oft genug betonte Thatsache; und namentlich in Schnitten gehärteter Objekte erscheint es mitunter geradezu unmöglich, eine sichere Differenzierung zu treffen, während es an den isolierten Zellen noch eher möglich wäre. Ich glaube überhaupt, dass Übergangsbilder in der pathologischen Histologie eine viel bescheidenere Rolle von mehr subjektivem Werte spielen müssen, als in der Embryologie; denn bei letzterer bilden sie ein Hilfsmittel, das vor allem durch die vergleichende Entwickelungsgeschichte und die stete Vergleichung gleicher Objekte aus verschiedenen Stadien kontrolliert werden kann. In der pathologischen Histologie sind wir namentlich bei den Neubildungen völlig ausser stande, auch nur einigermassen mit Sicherheit das Alter derselben zu bestimmen und deswegen ist es so schwierig zu sagen, was Früh- und was Altersstadium der Geschwulstzellen ist. Dazu kommen endlich noch alle möglichen Degenerationszustände, welche die Bilder ungemein komplizieren. Dabei darf man natürlich nicht nur an die grossartigen Degenerationen denken, sondern an die eben beginnenden, die noch nicht genügend in ihren Einzelheiten studiert sind; wie schwer es hier ist regressive und progressive Vorgänge auseinanderzuhalten, zeigen die neueren Beobachtungen über die Karyorhexis, wo eine ganze Reihe von Formen mit atypischen Karyomitosen oder Kernsegmentationen übereinstimmen. — Alle diese Auseinandersetzungen sollen keineswegs zu dem Resultat führen. dass sich Uterusmyome — oder überhaupt gutartige Tumoren — nicht in Sarkome umwandeln können. Aber sie sollen zeigen, dass die Frage nicht durch histologische Beobachtungen allein entschieden werden kann; sondern es handelt sich vielmehr um eine allgemein pathologische Frage, die sich mit Sicherheit erst wird entscheiden lassen, wenn man über Entstehungsweise und Ätiologie der Neoplasmen besser aufgeklärt ist, wie jetzt. Freilich giebt es kaum eine Theorie, mit der man nicht die Auffassung von der Umwandlung gutartiger in bösartige Neubildungen in Einklang bringen könnte; aber vorläufig sind wir hier noch nach allen Richtungen auf hypothetischem Gebiet. Aber wenn man selbst annehmen wollte, dass ein Uterusmyom sich mal in ein Sarkom umwandelt, bleibt es wahrscheinlicher, dass interstitielle Bindegewebszellen sarkomatös entarten, als dass man eine Metaplasie von Muskelzellen annehmen dürfte. Ich wenigstens könnte mir überhaupt nicht denken, welche histologische Bilder hierfür objektive Beweise erbringen könnten. —

B. Epitheliale Neubildungen.

In der nachfolgenden Abhandlung über die epithelialen Neubildungen ist naturgemäss der Hauptnachdruck auf die Carcinome gelegt worden; doch soll mit einem kurzen Überblick über die anderen epithelialen Neubildungen begonnen werden; wobei auf Vollständigkeit kein Anspruch erhoben werden kann, da der Verfasser aus Mangel an Zeit nicht alle bemerkenswerten Arbeiten sich in wünschenswerter Weise zugänglich machen konnte. Es sei in dieser Beziehung auf den folgenden Jahrgang verwiesen, wo alle Lücken nach Möglichkeit ausgefüllt werden sollen. —

1. Epitheliome und Papillome.

Litteratur.

1. d'Aulnay, Traitement des végétations génitales chez la femme. Bataille et Co. Paris 1893.
2. Becker, Zur Lehre von den gutartigen centralen Epithelialgeschwülsten der Kieferknochen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 47 S. 52.
3. Bonorden, Über ein meningeales Cholesteatom mit Haaren und Talgdrüsen. Ziegl. Beitr. Bd. XI. S. 892.
4. Bornemann, Fälle von multiplen Larynxpapillomen bei Kindern. Deutsch. med. Wochenschr. Bd. XVII. Nr. 15.
5. Garel, Papillome du larynx chez l'enfant. Revue de laryngol. XII. 1891.
6. Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 1.
7. Israel, O., Epithelioma folliculare cutis. Festschr. f. R. Virchow. Berlin 1891. G. Reimer.
8. Kromayer, E., Die Histogenese der Molluskumkörperchen. Virch. Arch. Bd. 132. S. 62.
9. Kruse, A., Über die Entwickelung cystischer Geschwülste im Unterkiefer. Virch. Arch. Bd. 124. S. 137.
10. Kürsteiner, Beitr. zur pathol. Anatomie der Papillome und papillomat. Krebse von Harnblase u. Uterus. Virch. Arch. Bd. 130. S. 463.
11. Lange, Ein Fall von multiplen Papillomen an Tonsille, Zunge und Epiglottis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 40. S. 463.
12. Landermann, Condylomata acuminata im Kindesalter. Wien. med. Wochenschr. 1891. Nr. 21.
13. Macallum, Journ. of cutan. and genit. dis. 1892. S. 1893.
14. Massin, Ein Fall von angeborenem Epitheliom entstanden, aus dem Schmelzorgan. Virch. Arch. Bd. 136. S. 328.
15. Mingazzini, Sul mollusco contagioso e sul vajolo dei polli. Policlin. I. 15. S. 350.
16. Neisser, Über die parasitäre Natur des Molluscum contagiosum. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1882. S. 17.
17. Derselbe, Über das Epithelioma (sive Molluscum) contag. Vierteljahrschr. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 15. S. 553; ferner Verhandl. der deutsch. dermatol. Gesellsch. 1892. S. 90.
18. Derselbe, Über Molluscum contagiosum. Sonder-Abdruck aus den Verhandl. des 4. deutschen Dermatol. Kongr.
19. Pečirka, Sur les papillomes de la peau. Sborník lékařska. Prag 1891.
20. Petersen, Über die sogenannten „Psorospermien“ der Darierschen Krankheit. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 14. S. 477.

21. Pick, Arch. f. Dermatol.
22. Pilliet, Deux cas d'épithelioma calcifié. Bullet. de la soc. anatom. des Paris. 1890. Nr. 13.
23. Ravolgi, Psorospermois cutis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 18. S. 165.
24. Siegert, Über primäre Geschwülste der unteren Luftwege. Virch. Arch. Bd. 129. S. 413.
25. Tarnier, Végétations vulvovaginales de la grossesse. Semaine méd. XII. 1892. Nr. 6.
26. Török und Tommasoli, Über das Wesen des Epithelioma contagios. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1890. Bd. I. Nr. 4.
27. Touton, Beitrag zur Lehre von der parasitären Natur des Molluscum contagiosum. Sonder-Abdr. aus d. Verhandl. des 4. deutsch. Dermatol.-Kongresses.
28. Unna, Die Histopathologie der Haut. 1894.
29. Wagenmann, Über ein Papillom der Konjunktiva mit ausgedehnter Bildung von Becherzellen. Arch. f. Ophthalmol. Bd. 40. S. 250.
30. Ziegler, Lehrbuch. 8. Aufl. 1895.
31. Zimmermann, W., Beitrag zur Kenntnis der pathol. Anatomie der polypoiden Neubildungen der Konjunktiva. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. Bd. 32.

Die nicht-krebsigen epithelialen Neubildungen, welche nicht gerade einen drüsigen Bau besitzen und deswegen zu den Adenomen gerechnet werden, erfreuen sich in der Litteratur einer verhältnismässig geringfügigen Berücksichtigung. Schon ihre Benennung ist eine etwas strittige; die Franzosen, die den Ausdruck Epitheliom häufig gebrauchen, pflegen darunter gerade auch krebsige Neubildungen zu verstehen, so dass die Benennung in der deutschen Litteratur sich keinen rechten Eingang hat verschaffen können und nur für ein eng begrenztes Gebiet epithelialer Neubildungen in Gebrauch ist. Die häufigere Benennung „Papillom" ist eine rein morphologische, von mancher Seite angefochtene, die auch nur für die zusammengesetzteren Neubildungen passt, bei denen sowohl eine Wucherung von Bindegewebe wie von Epithelien vorhanden ist. Gerade deswegen, weil die Wucherung beider Gewebsarten in sehr verschiedener Weise ausgeprägt ist und bald die des Bindegewebes, bald die der Epithelien überwiegt, sind sie von den einen als „papilläre Fibrome" (Klebs), von den andern als „papilläre Epitheliome" bezeichnet worden. Es ist auch hier nicht zweckmässig, auf die genauere Struktur dieser Bildungen einzugehen, da ich bei den Carcinomen im Anschluss an Ribberts Ausführungen und die Arbeit seines Schülers Biedermann noch darauf zu sprechen komme. — Hier sei in erster Linie derjenigen Tumoren gedacht, die fast allein in der deutschen Litteratur den Namen „Epitheliome" tragen und in neuerer Zeit gerade mit Rücksicht auf die Ätiologie mannigfache Bearbeitung gefunden haben. Es ist das sogen. Epithelioma oder Molluscum contagiosum. Bekanntlich handelt es sich hierbei um eine im grossen und ganzen gutartige Krankheit, wenn auch die Tumoren nicht selten in grosser Anzahl vorhanden sein können. Die Geschwülste

sind weich, selten über erbsengross und zeigen in der Mitte eine trichterförmige Öffnung, welche einem Haarfollikel entspricht, um den sich die Geschwülste gruppieren; auf Druck kann man aus dieser centralen Einziehung eine breiige Masse entleeren, welche die Molluskumkörperchen enthalten. Zwei Punkte sind es nun, welche immer noch umstritten sind: 1. die Histogenese des Epithelioma molluscum und 2. die Bedeutung und Natur der Molluskumkörperchen. — In Bezug auf die Histogenese hat vor allem Neisser (9—11) ausgeführt, dass es sich um eine epidermoidale Wucherung handelt, welche von den untersten Epithelschichten ausgeht. Von anderer Seite wird dagegen immer noch die Meinung vertreten, dass die Epithelwucherung von den Follikelepithelien den Ausgang nimmt. Wenn auch die von Kaposi lang festgehaltene Meinung, dass das Molluscum contag. nichts als eine Degeneration der Talgdrüsen sei, nirgends mehr Unterstützung findet, so hat doch besonders O. Israel (3) auf Grund der Untersuchung einiger Fälle die Entwickelung aus Follikelepithelien in den Vordergrund stellen wollen. Er führt dafür folgendes an: 1. lässt sich der lappige Bau der betr. Neubildungen am besten erklären, wenn man sie von den Follikeln ableitet; 2. soll man öfter in der centralen Delle der Tumoren ein zartes Haar nachweisen können; 3. ist die Thatsache, dass die eigentliche Epidermis oft atropisch über dem Tumor erscheint, nur dann zu verstehen, wenn die Wucherung von den subepidermoidal gelegenen Epithelien ausgeht. Israel hat deswegen auch für die von ihm näher untersuchten 3 Neubildungen die Benennung „Epithelioma folliculare cutis“ vorgeschlagen. Gegen diese Auffassung ist besonders Neisser (11) aufgetreten. Ein Hauptargument besteht für ihn darin, dass es auch durch Serienschnitte nicht gelingt, direkt einen Zusammenhang zwischen den Hautfollikeln und der Epithelwucherung nachzuweisen; weiter spricht dagegen die auch von Kromayer (4) zugegebene ausgesprochene Fibrillarstruktur der Molluskumepithelien, welche an den Zellen der Haarfollikel nur schwer und undeutlich und denen der Talgdrüsen gar nicht zu demonstrieren ist; auch bestreitet Neisser, dass man in der Molluskumdelle ein Haar nachweisen kann und glaubt, dass auch der lappige Bau und die ausgesprochene Zapfenbildung nicht durch die Israelsche Annahme einer Abstammung von Haarfollikeln erklärt wird. Endlich bezweifelt er, dass zwei von den Israelschen Tumoren überhaupt zum Molluscum contagiosum gehören und bezeichnet den ersten Israelschen Tumor als ein durchaus atypisches Molluskum. Man wird Neisser darin Recht geben müssen, dass die Israelschen Untersuchungen nicht geeignet sind, ein sicheres Bild von der normalen Entwickelung des Epithelioma contagiosum zu geben, da sie zum mindesten atypische Neubildungen darstellen; auch das dürfte kaum zu bestreiten sein, dass

der lappige Bau der Neubildungen ganz gut durch eine Vergrösserung der präformierten Rete-Einsenkungen erklärt werden kann. Doch geht übrigens auch Neisser nicht so weit, eine Beteiligung der Follikel vollkommen ausschliessen zu wollen; er selbst hat sie nur nie beobachtet und es ist wahrscheinlich, dass sie eben nur in atypischen Fällen vorkommt. Von prinzipieller Wichtigkeit ist es aber — und das wird wohl von allen Untersuchern zugegeben — dass im Gegensatz zu den eigentlichen papillären Neubildungen das Bindegewebe am Aufbau der Tumoren so gut wie unbeteiligt ist und man es thatsächlich mit einer rein epithelialen Neubildung zu thun hat. — Am meisten und heftigsten umstritten ist die Frage nach der Natur und Bedeutung der Molluskumkörperchen; welche mit den auffallendsten Bestandteil dieser Neubildungen ausmachen. Virchow ist bekanntlich der erste gewesen, welcher die Ähnlichkeit der Molluskumkörperchen mit den Coccidien der Kaninchenleber hervorgehoben hat und auch eine Zeit lang daran dachte, dass sie „die Elemente seien, welche die Vermittler des Kontagion ausmachen" (21. Dez. 1864, vgl. Berlin. klin. Wochenschr. 1865. S. 36)[1]. Seitdem haben Bollinger, Neisser, Rivolta und viele andere unermüdlich die Anschauung verfochten, dass die in den Epitheliomen von Tieren und Menschen vorkommenden auffallenden Gebilde protozoenartige Parasiten und die Erreger der Neubildung sind. Auf der anderen Seite wird von Hansemann (2), O. Israel (3), Kromayer (4), Macallum (6), Petersen (12), Török und Tommasoli (17), sowie Unna (19) diese Auffassung bekämpft und hervorgehoben, dass es sich nur um allerdings besonders eigenartige Epitheldegenerationen handelt. — Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Beurteilung der in den Epithelien liegenden Körper eine sehr schwierige ist. In seiner ersten ausführlichen Arbeit schildert Neisser die Verhältnisse folgendermassen. An den gewucherten Epithelien, welche als mächtige, nach unten sich verbreiternde Kolben und Stränge in die Tiefe ragen, kann man mehrere Schichten unterscheiden: die oberste zeigt normale, verhältnismässig schmale Epithelien mit grossen Kernen und spärlichen Mitosen; in der nächstfolgenden Schicht, aber bis in die tiefsten Epithelzapfen reichend, wenngleich nicht alle Zellen befallen werden, sieht man neben dem Kern helle kleine Tropfen und

[1]) Neisser (10) hat somit nicht Recht, wenn er Klebs als den ersten bezeichnet, der die parasitenartige Natur der Molluskumkörper „angedeutet" hat, da seine Arbeit 3 Jahre später erfolgte, als die Virchows. Trotzdem kann man letzteren nicht, wie es von Neisser geschieht, als einen Verfechter der Coccidiennatur der Molluskumkörperchen anführen. Denn in seiner ausführlichen, späteren Publikation (sein Archiv Bd. 33. S. 151) erklärt er ausdrücklich, dass er „nichts wahrgenommen habe, was auf einen solchen (parasitären) Ursprung hinweise."

Kügelchen, welche oft den Kern halbmondförmig einbuchten, aber hier und da auch zwischen den Zellen liegen. An Isolierpräparaten erscheinen sie als ovale, an beiden Enden zugespitzte Körperchen, mit einer nicht konstant nachweisbaren dunkleren, als Kern gedeuteten Zusammenballung des Protoplasmas. Die Grösse der Gebilde ist verschieden; je grösser sie werden, um so mehr wird der Zellkern zur Seite gedrängt und kleiner; die Zellwand und das Zellprotoplasma verhornt und schliesslich bleibt eine glänzende, fast homogene rundlich bis ovale, mit einem eingedrückten Kern versehene Masse zurück, welche das sog. Molluskumkörperchen darstellt und nach Neisser als verhornte, kernresthaltige mit den Parasiten angefüllte Epithelzelle aufzufassen ist. Den Entwickelungsgang stellte sich Neisser folgendermassen vor: zuerst tritt in der Nähe des Zellkerns eine trübe, feinkörnige, hüllenlose Scholle auf, welche aus hellen, ungemein kleinen, wandungslosen Körperchen zusammengesetzt ist. Sie stellt das Stadium der hüllenlosen Gregarine dar; allmählich gruppiert sich die gleichmässige Trübung zu kleinen dunklen Kügelchen, aus denen wiederum die hellen, glänzenden, ovalen Gebilde hervorgehen, die oft in der Zahl von 7, 8, 10 oder mehr Individuen in der Zelle liegen. (Stadium der Sporulation.) Diese Sporen sollen bei Osmiumbehandlung besonders im Centrum eine schwärzlich graue Substanz, ja mitunter einen deutlichen, scharf konturierten Kern erkennen lassen. Ob ein weiteres Entwickelungsstadium, vor allem ein Encystierungsprozess vorkommt, blieb zunächst zweifelhaft. Doch hat Neisser später mit grosser Bestimmtheit angegeben, dass die glänzenden Körperchen innerhalb jeder einzelnen Zelle durch eine besondere, scharfe Kontur vom übrigen Protoplasma abgegrenzt werden, also eine deutliche Sporencystenwand vorhanden ist. Am beweisendsten für die parasitäre Natur scheinen ihm in neuester Zeit diejenigen Bilder, die er an feinen Gefriermikrotomschnitten gewann, die er in gewöhnlichem Wasser oder in ganz verdünnter Sublimatlösung untersuchte; hier sieht man nämlich in den tiefsten Epithellagen in den Zellen eine krümlige, diffus körnige Masse, aus der allmählich scharf begrenzte Körper hervorgehen, die schliesslich in den oberen Epithelschichten sich zu scharf begrenzten, homogen glänzenden, bald rundlichen, bald ovalen Körpern differenzieren. Diese Bilder, die man in gleicher Deutlichkeit auch bei Härtung in Osmium-Palladiumlösung erhält, sollen mit grösster Sicherheit zeigen, dass man es mit organisierten, sich fortentwickelnden Gebilden zu thun hat. Mit diesen Schilderungen Neissers stimmen noch am besten die von Touton (18) überein und auch Ziegler (30) schliesst sich im wesentlichen Neisser an. Touton untersuchte in der Weise, dass er die mit scharfem Löffel entfernten Partikel eines Mollusc. contag. von der Supraorbitalgegend in kleine Schälchen

mit physiologischer Kochsalzlösung legte, unter einer Glasglocke offen stehen liess und dann nach 1—4 Wochen untersuchte. Er beschreibt dann in Präparaten, die ca. 1 Monat nach dem Einlegen in die Kochsalzlösung untersucht wurden, „in kleineren oder grösseren Gruppen zusammenliegende, 10—15 μ im Durchmesser haltende rundlich-ovale, stumpf-keilförmige, auch mehr quadratische und rechteckige Körper mit abgerundeten Ecken", von denen die meisten eine zarte Membran besitzen, einzelne aber hüllenlos sind; das Protoplasma ist fein granuliert; in der Mitte oder auch an der Peripherie findet sich ein in einem hellen Fleck liegendes rundes homogenes Körperchen. Einzelne dieser Körper besitzen auch feinere oder gröbere Fortsätze mit bald dickeren, bald dünneren Granulis. Die grössten Gebilde sind mehr eiförmig von 40—50 μ Grösse und kräftigerer Membran. In ihnen treten grössere Körner auf, die bei Jodzusatz braun erscheinen und deswegen als „Gregarinenkörner" bezeichnet werden; ebenso wird immer mehr eine Differenzierung zwischen einem gröberen granulierten Ento- und einem fein granulierten Ektoplasma deutlich. (Fig. B 2 a—c.) Touton führt des näheren aus, wie alle diese Formen bis in Einzelheiten hinein Übereinstimmung mit Coccidien- und Gregarinenformen darbieten. In kürzere Zeit macerierten Stückchen findet

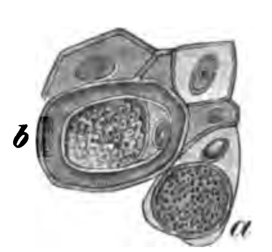


Fig. A (nach Neisser.)

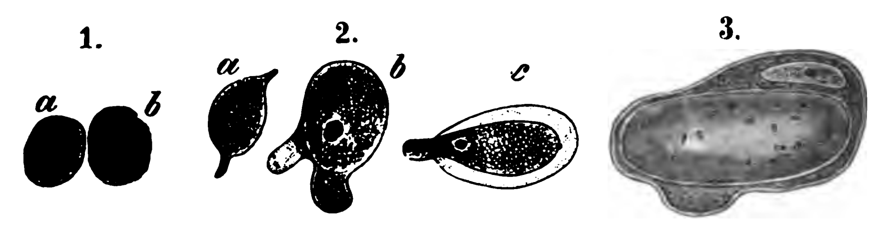


Fig. B (nach Touton.)

man endlich Epithelzellen, welche grosse homogene Körper enthalten, wie sie auf Fig. 3 abgebildet sind. Zwar verschwindet in diesem Stadium der Kern, aber der Nachweis einer Sporenbildung gelang nicht, was im Gegensatz zu Neissers Angaben hervorgehoben werden muss. Dagegen glaubt Israel, dass in der Kochsalzlösung eine Vermehrung der Parasiten stattfand, da er die kleinsten von ihnen oft in grossen Rasen frei antraf, während sie in den Zellen nur in kleinerer Anzahl (3—5) zu finden waren; eine Angabe, die wiederum von Neisser nicht bestätigt werden konnte. Im übrigen aber stimmen beide Autoren darin überein, dass die beschriebenen Gebilde als Parasiten und zwar als Sporozoen angesehen werden müssen, welche den Coccidien am nächsten stehen. Andere Autoren, wie z. B.

L. Pfeiffer und Mingazzini (8), weichen nicht nur in der Beschreibung der Einzelheiten vielfach sehr bedeutend von Neisser und Touton ab, sondern sind auch mit der Klassifizierung nicht einverstanden. Pfeiffer glaubt, dass es sich weder um Coccidien noch Gregarinen handelt, sondern um Amöbosporodien und Mingazzini bezweifelt sogar die tierische Natur der Parasiten, nach ihm vermehren sich die Parasiten in den Epithelien durch Knospung; eine Sporenbildung soll nur im Darm von Insekten stattfinden, wo sie aus der Erde hingelangen; er vermutet, dass es sich um einen zur Familie der Chitridiaccen gehörigen Pilz handelt und giebt an, dass er sowohl in reinem sterilisierten Wasser, als auch in Wasser, dem Exkremente von Tauben zugefügt sind, leicht gezüchtet werden kann. — Neben den speziellen Beobachtungen sind es eine Reihe von allgemeinen Gründen, die Neisser, Touton und viele andere Dermatologen dazu bestimmen, die Molluskumkörperchen für Parasiten zu halten. In erster Linie gehört dahin die wohl nicht zu bezweifelnde Thatsache, dass das Epithelioma wirklich kontagiös ist; nach älteren Versuchen von Haab und Vidal ist neuerdings wohl durchaus einwandsfrei von Pick (12) der Beweis erbracht worden, dass es sich um eine übertragbare Krankheit mit langer Inkubationszeit handelt. Weiter führt Neisser folgende Gründe an: 1. Da die Epithelwucherung beim Molluscum contag. sowohl von der bei der Carcinombildung, wie der aller entzündlichen Epithelhyperplasieen prinzipiell verschieden ist und nicht auf innerer, angeborener Anlage beruht, muss sie auf einer äusseren Ursache beruhen, die bei einem Gebilde, das kontagiös und inokulabel ist, eine parasitäre sein muss. 2. Es ist unmöglich, das Auftreten der beschriebenen Gebilde durch die Degenerationshypothese zu erklären, wie schon daraus hervorgeht, dass man ähnliches bei bekannten Zelldegenerationen nicht zu sehen bekommt und auch unter den verschiedenen Autoren, die eine Zelldegeneration annehmen, keine Übereinstimmung über die Natur derselben besteht, vielmehr die einen sie als kolloide, die anderen als hyaline oder hornartige Degeneration bezeichnen. — Touton fügt noch hinzu, dass der Vergleich mit den bei Hühnern und Tauben vorkommenden Epitheliomen, „welche sicher durch Gregarinen verursacht sind“, sehr für die Protozoennatur spricht, ferner auch der Umstand, dass reichliche Molluskum-Eruptionen nicht selten bei Leuten vorkommen, die nach länger dauernden Hautmacerationen kräftige Wasserapplikationen durchgemacht haben und bekanntermassen Gregarinen und Coccidien im Wasser gut gedeihen können.

Wenn wir bei der Kritik zunächst auf die beiden letzten Punkte eingehen wollen, so sei hervorgehoben, dass der letzte Punkt doch höchstens für die Pathogenese von Bedeutung sein könnte, wenn die parasitäre Natur der Affektion und der gefundenen Gebilde völlig sicher gestellt

wäre. Gegen die Ansicht, dass bei den Epitheliomen der Geflügelpocken „sicher Gregarinen" die Ursache der Erkrankung sind, muss aber entschieden Front gemacht werden. Auch hier liegen die Verhältnisse noch keineswegs klarer, wie beim Epithelioma contag. des Menschen; die Angaben L. Pfeiffers sind z. T. ganz unzuverlässig; hier ist es vielmehr völlig sicher, dass ein Teil der von ihm als Entwickelungstadien des Parasiten gedeuteten Formen Leukocyten oder degenerierte Epithelien sind; und auch die Angaben anderer Beobachter (Bollinger, Rivolta, Mingazzini) stimmen unter einander weder in Einzelheiten, noch in der allgemeinen Auffassung überein; man ist wohl berechtigt, die grosse Verwandtschaft der beim Menschen und Vögeln vorkommenden Affektionen zu betonen und den Satz aufzustellen, dass, wenn die eine Affektion durch Sporozoen hervorgebracht ist, es auch die andere sein muss. Aber die unsicheren Beobachtungen bei den Geflügelpocken zur Stütze der unsicheren oder wenigstens vieldeutigen Beobachtungen beim Menschen zu verwerten, ist eine Unmöglichkeit. — Wenden wir uns zu Neissers Argumentationen, so wird man ihm in seinen Ausführungen bis ins einzelne beistimmen können, ohne doch zugeben zu müssen, dass die Molluskumkörperchen die mit Recht postulierten Parasiten sind. Auch bei anderen Krankheiten (den akuten Exanthemen, Syphilis etc.) nehmen wir mit vollstem Recht an, dass Mikroparasiten die Erreger der Erkrankung sind, ohne uns doch davon abhalten zu lassen, die einzelnen Befunde sachlich zu beurteilen. So lange es gilt, überhaupt erst die Protozoennatur der beschriebenen Gebilde zu beweisen, kann also in der Kontagiosität des Leidens ein unterstützender Grund nicht gesehen werden. Ebensowenig stichhaltig erscheint der zweite Grund Neissers. Man muss ihm zwar darin Recht geben, dass unter den verschiedenen Autoren, welche von Zelldegeneration sprechen, eine Übereinstimmung über die Art der Zelldegeneration nicht besteht; aber das beweist nur, dass die üblichen Ausdrücke „hyalin", „kolloid" oder hornartig zu vage sind und auch thatsächlich auf den vorliegenden Prozess nicht zutreffen. Beachtenswerter erscheint daher der Versuch Kromayers (4) die besonderen eigenartigen Formen durch einen Zerfall der Epithelfasern zu erklären und das, was Neisser dagegen einwendet, ist nicht gerade sehr viel, wenn man ihm vielleicht auch darin Recht geben mag, dass nicht sämtliche Formen in der von Kromayer angedeuteten Weise erklärt werden können. Die Haupteinwendungen gelten aber der eingreifenden Methode Kromayers; und da möchte ich doch bemerken, dass man ganz ähnliche Bilder auch mit der Altmannschen Granularmethode erhalten kann. Wenn man also auch zugeben muss, dass die Degenerationshypothese Lücken aufweist, so steht es doch mit der Protozoenhypothese nicht viel besser; hier sind sogar über prinzipielle Punkte noch mannigfache Differenzen

vorhanden; Neisser beschreibt Sporen und Sporencystenbildung, Touton hat nichts davon wahrnehmen können und in den Einzelheiten muss Neisser selbst an mehr wie einem Punkte zugeben, dass Lücken bleiben oder noch keine völlige Klarheit erzielt wurde. Man kann also wohl zweifeln, ob die Aktien der Protozoenhypothese auch nur gleich stehen mit denen der Degenerationshypothese. Es kommt nun aber noch ein wichtiger Punkt in Betracht, ob nämlich die von Neisser und Touton in erster Linie als Sporozoen angesprochenen Gebilde sich nicht noch bei anderen Erkrankungen vorfinden. Neisser giebt nur kurz an, dass man bei anderen Epithelwucherungen nichts Ähnliches zu sehen bekäme und Touton berichtet, dass er auch andere Affektionen nach seiner Methode untersucht habe, ohne jedoch gleiche Befunde zu machen. Von anderer Seite liegen dagegen Schilderungen vor, die allerdings nur in einigen Punkten mit denen Neissers und Toutons übereinstimmen, sich aber auf andere Hautkrankheiten beziehen. Wenn ich auch den Angaben Ravolgis (15) über Befunde von gleichartigen Protozoen beim Lupus erythemathodes keinen allzu grossen Wert beimessen will, so bleiben doch noch die Schilderungen bei der Darierschen und Pagetschen Krankheit übrig, die sich zum Teil mit den Befunden Neissers und anderer decken. Nun könnte man freilich sagen, wie es ja auch thatsächlich geschieht, dass eben auch diese Krankheiten durch Protozoen hervorgebracht werden. Abgesehen davon, dass die Kontagiosität dieser Erkrankungen nicht sicher nachgewiesen ist, spricht aber dagegen der vor allem von Petersen (12) gelieferte Nachweis, dass die bei der Darierschen Krankheit geschilderten Gebilde sich auch bei den verschiedensten einfachen Hyperkeratosen vorfinden und zum Teil wenigstens mit Sicherheit als Zell- und Kerndegenerationen aufgefasst werden müssen. Ich möchte hier vor allem das betonen, dass sich die feine, allmählich immer deutlicher werdende Körnelung des Protoplasmas der Epithelzellen, wie sie Neisser und Touton schildern und als Jugendstadium der Parasiten betrachten, entschieden unter den verschiedensten pathologischen Verhältnissen nachweisen lässt, und zwar nicht etwa nur an Alkoholpräparaten, sondern bei den verschiedensten Fixierungsmethoden (Altmannsches, Hermannsches und Zenkersches Gemisch, Sublimatlösung); solche Bilder habe ich gefunden 1. in dem Epithelüberzug verschiedener Warzen, 2. in papillären Erhebungen und Epithelverdickungen in der Umgebung von Carcinomen, 3. in Exkrescenzen der Stimmbänder. Namentlich in einem Falle habe ich sie in solcher Deutlichkeit und Reichlichkeit gefunden, dass ich im Zweifel blieb, ob es sich nicht wirklich um ein Epithelioma contag. handelte; da aber 1. ausser am Stimmbande am ganzen Körper ähnliche Neubildungen nicht vorhanden waren, und 2. auch histologisch die Wucherung nicht mit dem Mollusc. contag. übereinstimmte —

es fehlte die Bildung von Epithelzapfen und der gelappte Bau - so konnte das ausgeschlossen werden. Die beistehenden Abbildungen (Fig. C) zeigen deutlich die Übereinstimmung bezw. Ähnlichkeit mit Neissers und Toutons Präparaten. Endlich habe ich in diesem Falle auch Gelegenheit gehabt, Toutons Macerirmethode mit gleichem Erfolge wie er, anzuwenden. Freilich kann ich derselben überhaupt keinen so besonderen Wert beimessen; sie hat lediglich den Vorteil, dass sie eventuelle Zelleinschlüsse frei macht und dadurch eine genauere Untersuchung ermöglicht; eine grosse Bedeutung wäre ihr zugekommen, wenn man eine Vermehrung der als Sporozoen gedeuteten Gebilde mit Sicherheit hätte nachweisen können. Touton hat aber wohl selbst eingesehen, dass durch seine Notizen über das Vorkommen der „Parasiten" in grossen Rasen eine solche Vermehrung nicht bewiesen ist; Neisser hat geradezu angegeben, dass er irgend etwas von Fortentwickelung nicht gesehen hat; nur grösser und deutlicher schienen die „Sporen" zu werden. Andererseits hat aber die Toutonsche Untersuchungsmethode den Nachteil, dass sie auch am Zellinhalt Veränderungen hervorbringen kann, die wir noch nicht genügend beurteilen können. Freilich meint Neisser, dass gerade der Gegensatz zwischen dem Zerfall der gesunden Epithelzellen und dem stets deutlicheren Hervortreten der intracellulären kugeligen Gebilde für die parasitäre Natur letzterer spräche. Aber auch das ist nicht strikte beweisend; denn es liegt auf der Hand, dass, wenn es sich auch um degenerative Prozesse handeln sollte, eine besondere nicht nur morphologische, sondern auch chemische Umwandlung des Zellinhaltes vorliegen muss; die umgewandelten Epithelfibrillen können also, obgleich sie durch Degeneration entstanden sind gegen Maceration sehr viel resistenter sein, wie normale; ebenso, wie wir, auch bei anderen pathologischen Produkten (Hyalin, Amyloid) eine viel stärkere Widerstandsfähigkeit nachweisen können, als sie dem normalen Zelleiweiss zukommt. — Aus allen diesen Gründen muss man, glaube ich, den Stand der Dinge dabei präcisieren, dass ein strikter Beweis für die Sporozoennatur der Molluskumkörperchen nicht erbracht ist und dass vor allem ein Teil der beschriebenen Gebilde mit grösserer Wahrscheinlichkeit als Degenerationsprodukte angesehen werden müssen. Für mich sind meine oben geschilderten Befunde, sowie die Petersens doch von der prinzipiellen Wichtigkeit, dass ich nur die Alternative sehe, dass entweder eine Reihe der allergewöhnlichsten Hyperkeratosen und Epithelwucherungen durch Protozoen hervorgebracht werden oder das Auftreten der beim Molluscum contagiosum beobachteten diffusen Trübung und Körnelung auf Zelldegeneration zurückzuführen ist. Vorläufig erscheint mir das letztere wahrscheinlicher. Trotzdem

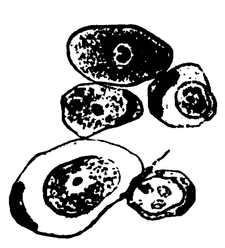


Fig. C.

halte ich es nicht für ausgeschlossen, dass unter den von Neisser und Touton beschriebenen Formen echte Parasiten gewesen sind; so ist es vor allem nicht zu leugnen, dass die Angabe Toutons, er habe im Leibe der erwachsenen Formen Gregarinenkörner (mit positiver Jod- und Jod H_2SO_4-reaktion) gefunden, recht bedeutungsvoll ist; immerhin sind auch sie nicht absolut beweisend; denn bekanntlich kommen auch in den Zellen höherer Tiere Umwandlungen des Protoplasmas vor, wobei die gleichen tinktoriellen Reaktionen erzielt werden, wie bei Bütschlis Paraglykogen der Coccidien und Gregarinen. Ferner habe ich wenigstens in den Coccidien der Kaninchenleber und des Salamanderdarmes, sowie bei Clossia niemals die Paraglykogenkörner in so unregelmässiger Weise liegen sehen, wie Touton sie abbildet, so dass auch hier die Übereinstimmung keine vollständige ist. — Also es scheint mir für einen Teil der Zelleinschlüsse höchst wahrscheinlich, dass sie Degenerationsvorgänge sind; für einen anderen Teil noch nicht genügend bewiesen, dass sie Parasiten sind. — Wenn es noch nicht gelungen ist, in klarer Weise alle Formen auf Zelldegenerationen zurückzuführen, so liegt das auch mit an unseren lückenhaften Kenntnissen über den feineren Bau der Zelle und des Kernes; und für so völlig absurd möchte ich daher Macallums Versuch, auch aus den Kernen austretende Substanzen zur Erklärung der Zelleinschlüsse heranzuziehen, nicht halten, umso mehr als die Untersuchungen über Karyorhexis gezeigt haben, dass bei verschiedenen Alterationen der Zelle Kernbestandteile in den Zellinhalt übertreten können. — Eine Entscheidung der prinzipiell so äusserst wichtigen Fragen müssen wir demnach erst von der Zukunft erwarten.

Was die übrigen als Epitheliome und Papillome bezeichneten Neubildungen anbetrifft, so kommen bei ihrer Genese sowohl die irritativen Momente, wie die Ableitung von embryonalen Zellen in Betracht. Die irritative Entstehung ist ja längst sicher gestellt, bei den papillären Wucherungen, die man als spitze Kondylome bezeichnet und welche bekanntlich am häufigsten nach voraufgegangener Gonorrhoe entstehen. Doch ist es bekannt, dass sie sich auch in der Gegend der Genital- und Afteröffnungen bei anderen entzündlichen Prozessen bilden. d'Aulnay (1) meint geradezu, dass die verschiedensten stark sauren Flüssigkeiten zu einer Wucherung der Hautpapillen Anlass geben können; er unterscheidet dann drei Arten von Papillomen, die sich an den weiblichen Genitalien vorfinden: 1. die in der Schwangerschaft auftretenden; 2. die durch reizende Absonderungen aus Urethra, Vagina und Anus hervorgebrachten; 3. die dyskrasischen, bei Diabetes und Tuberkulose auftretenden Kondylome. Was den dritten Punkt anbetrifft, so ist es wohl unwahrscheinlich, dass die Dyskrasie die eigentliche Ursache der Neubildung ist, sondern wahrscheinlicher, dass bei den mit Kachexie einhergehenden Krankheiten,

durch stärkere Vermehrung der normalerweise im Genitaltraktus vorhandenen Mikroben, leicht reizende Flüssigkeiten abgesondert werden. Freilich ist es nicht immer möglich, das reizende Agens direkt nachzuweisen; so konnte z. B. Landermann (12) in vier Fällen von nicht gonorrhoischen spitzen Kondylomen der Aftergegend, welche bei Kindern unter 3 Jahren sich entwickelt hatte, nur einmal vorausgegangenen Darmkatarrh ätiologisch verwerten; aber die verschiedene Entwickelungsdauer — sie schwankte, zwischen 14 Tagen und 2 Jahren — zeigt, dass durch fortgesetzte, minimale für uns nicht greifbare Reize, wenn auch ganz allmählich, der gleiche Effekt erzielt werden kann, wie durch starke, chemische Reize. Auch die Angaben Langes (11) über die starke entzündliche Infiltration, die man so gut wie regelmässig in spitzen Kondylomen und Papillomen findet, weisen auf die Bedeutung eines entzündlichen Reizes hin, und ebenso heben Bornemann (4) und Garel (5) hervor, dass bei den im Kindesalter auftretenden, oft multiplen Papillomen des Larynx voraufgegangene entzündliche und infektiöse Prozesse der Atmungsorgane eine Rollen spielen, so war z. B. in dem Fall Garels bei einem vierjährigen Mädchen Influenza vorausgegangen. Noch sicherer tritt in diesem Falle die Abhängigkeit der Neubildung von irritativen Prozessen dadurch hervor, dass nach der Tracheotomie, d. h. nach Fortfall des Irritamentes, sich der Tumor von selbst zurückbildete. Und das gleiche gilt nach den Beobachtungen Tarniers (25) für die in der Schwangerschaft entstehenden Kondylome der Vagina und Vulva, welche gewöhnlich bei starker Leukorrhoe im vierten bis fünften Monat der Schwangerschaft entstehen und Erdbeer- bis Faustgrösse erreichen können; auch sie bilden sich nach Ablauf der entzündlichen Reizung im Verlauf des Wochenbetts meist spontan zurück. Man könnte deswegen eigentlich die Meinung vertreten, dass es sich nicht um „autonome" Neubildungen handelt, wenn sie nicht im Bau mit den spitzen Kondylomen vollkommen übereinstimmten und sich mitunter auch nicht spontan zurückbildeten. Doch giebt es auch unter den Papillomen solche, die wahrscheinlich kongenital sind. Dahin gehören 1. die im Kindesalter auftretenden papillären Bildungen der Harnblase, die Steinmetz (24a) neuerdings zusammengestellt hat und unter denen sich einige sicher kongenitale Fälle finden. 2. Ein Fall von Bornemann von multiplen Kehlkopfspapillomen bei einem 14 Monate alten Knaben, wo nach der Anamnese eine kongenitale Entstehung wenigstens sehr wahrscheinlich ist. 3. Der Fall von Siegert (24): Papillom der Luftröhre. Es handelte sich um einen an der Bifurkation sitzenden, in den rechten Bronchus hineinragenden, taubeneigrossen, blumenkohlförmigen Tumor, welcher an seiner Oberfläche mit ein- oder mehrschichtigem Stachel- oder Riffelzellenepithel bekleidet war; in die Tiefe erstreckten sich interpapilläre Zapfen mit Hornperlen. Da die ganze

Wucherung sich sehr scharf gegen das Cylinderepithel der Luftröhre abgrenzte, so glaubt Siegert eine Epithelmetaplasie ausschliessen und einen Ausgang von embryonal abgeschnürten Keimen annehmen zu dürfen, um so mehr als der Sitz des Tumors an der Stelle, von der aus die Trennung zwischen Lungen- und Speiseröhrenanlange beginnt, die Annahme wesentlich unterstützt. Ob auch bei den multiplen Papillomen des Larynx, die nach Bornemanns Untersuchungen so oft im frühen Kindesalter sich entwickeln, eine kongenitale Anlage oder wenigstens Disposition eine Rolle spielt, muss noch dahin gestellt bleiben. Die grosse Neigung dieser Neubildungen zur Wiederkehr könnte eventuell dafür sprechen. Ob auch die verkalkenden Epitheliome, wie Pilliet (22), der zwei derartige Fälle beobachtete, annimmt, von embryonal verlagerten Zellen ausgehen und den Dermoiden nahestehen, ist noch zweifelhaft; es wird hierauf bei den Carcinomen nochmals eingegangen werden. — Eine für die Genese der Tumoren nicht unwichtige Frage ist auch die, welches Gewebe zuerst in Wucherung gerät: das Bindegewebe oder die Epithelien. Pečirka (19) vertritt die erstere Meinung und führt drei Beispiele an, aus denen die primäre Beteiligung der Blutgefässe und des gefässführenden Bindegewebes bei der Entstehung von Hautpapillomen evident sein soll. Kürsteiner (10) vertritt besonders für die Papillome der Harnblase und Ovarien die entgegengesetzte Auffassung, welche auch schon früher von Eberth für ein Papillom der Tube wahrscheinlich gemacht war, er glaubt, dass zunächst die Epithelien sich vermehren, dann sogar in papillenförmigen, aber hohlen Bildungen sich erheben, in die erst nachträglich die gefässführende, bindegewebige Achse hineinwuchert. Lange spricht allerdings auch von einer primären Verdickung des Epithels durch ausserordentlich lebhafte Wucherung der Stachelzellen, ohne aber eine papillenförmige Erhebung des Epithels ohne Beteiligung des Bindegewebes zuzulassen. Denn bei der ersten Bildung einer halbkugeligen oder wallartigen Falte sollen sich bereits das Bindegewebe oder die Gefässe beteiligen, so dass überhaupt, wie auch schon früher angenommen wurde, durch die Bindegewebswucherung die Form bestimmt wird. Lange schildert geradezu, dass erst durch die Bildung neuer Gefässschlingen, die verdickten Epithellagen zu erneuten Zellteilungen angeregt werden und so den Gefässen das Einwachsen ermöglichen. Auch Kürsteiners Beobachtungen beweisen noch nicht, dass eine vom Bindegewebe unabhängige Papillenbildung durch Epithelwucherung allein vorkommt; auch sein Beispiel von den papillären, häufig sekundäre Wucherungen im Peritoneum bildenden Flimmerepithelcysten des Eierstocks ist nach meiner Meinung nicht stichhaltig; denn gerade die Wucherung der Epithellen kann ziemlich rasch zu einer Bindegewebsneubildung Anlass geben. Das Beispiel zeigt also nur, wie ja auch Lange annimmt, dass

die Epithelwucherung das Primäre sein kann, beweist aber nicht, dass die Papillenbildung ohne primäre Bindegewebswucherung entsteht. Was das weitere Wachstum der Papillome anbetrifft, so glaubt Lange, dass auch die Leukocyten hierbei bedeutungsvoll sind, indem die diffus vom Bindegewebe in Zügen zwischen die Epithelien einwandernden Leukocyten das Wachstum der Papillome mächtig fördern sollen (?). Die Aufgabe der Leukocyten in den Papillomen ist eine doppelte; die in Gruppen auftretenden einkernigen weissen Blutzellen besorgen vermutlich die Fortschaffung älterer, funktionsunfähig gewordener Epithelien; die zerstreut an die Oberfläche wandernden Zellen haben dagegen eine mehr entzündliche Bedeutung, welche wohl von der Ansammlung von Mikroorganismen an verletzten Epithelien abhängt. — Als besondere histologische Befunde seien die Beobachtungen Kürsteiners, sowie Wagenmanns (29) und Zimmermanns (30) erwähnt. Ersterer fand in einem Harnblasenpapillom zahlreiche coccidienähnliche Zelleinschlüsse, auf die weiter unten bei den Carcinomen näher eingegangen wird. Wagenmann und Zimmermann fanden im Papillomen der Konjunktiva ausgedehnte Bildung von Becherzellen, während im übrigen die Befunde Zimmermanns zeigen, dass papilläre Wucherungen sehr verschiedenartiger Zusammensetzung sein können.

Eine besondere Stellung nehmen diejenigen epithelialen Neubildungen ein, welche eine mehr oder weniger ausgesprochene Neigung zur Cystenbildung besitzen; ein Teil derselben ist kurz in der Zusammenstellung von Marckwald erwähnt worden; ein anderer Teil wird noch bei den Adenomen und Carcinomen zu berücksichtigen sein, doch soll im nächsten Jahrgang eine zusammenfassende Darstellung der cystischen Neubildungen, einschliesslich der teratoiden gegeben werden. Hier sei nur noch auf wenige Punkte eingegangen. Zunächst sei erwähnt, dass nach den Untersuchungen Chiaris und Frankes auch die Atherome nicht ausschliesslich als Retentionscysten aufgefasst werden dürfen; sondern z. T. wenigstens als aus verlagerten Epidermiszellen durch Wucherung und Zerfall entstandene Epidermoide zu betrachten sind; sie würden dann in gewisse Analogie zu den traumatischen Epithelcysten der Finger und des Auges zu stellen sein, nur mit dem Unterschiede, dass bei den Atheromen die Verlagerung der Epidermiszellen nicht nachweisbar an äussere Einflüsse anschliesst. Grössere Aufmerksamkeit wurde auch den cystischen und soliden epithelialen Neubildungen des Kiefers geschenkt, seitdem Malassez[1]) zuerst die Meinung ausgesprochen hatte, dass sie von bei der Bildung des Schmelzorgans nicht verbrauchten epithelialen Zellen ausgehen, den sogen. „débris épitheliaux

---

[1]) Arch. de physiol. norm. et pathol. Série III. Bd. V. 1885.

paradentaires", welche man nicht selten als kleine Epithelzellhaufen auch im Extrauterinleben erhalten findet. Sowohl die Beobachtungen Kruses (9), welcher 2 cystische Neubildungen des Kiefers untersuchte, wie die von Massin (14) und Becker (2) haben wichtige Stützen für Mallassezs Auffassung erbracht. Bei Kruse war der Beginn der Erkrankung in das 11. bezw. 12. Lebensjahr zurückzuführen; auch ergab der Vergleich der Epithelzapfen der Geschwulst mit der Zahnanlage eines 6 Monate alten Embryos, dass sie in jeder Beziehung mit den Elementen des Schmelzorgans übereinstimmten, mit der selbstverständlichen Ausnahme, dass in den cystischen Neubildungen die Epithelzellen ganz atypisch wuchern. Massins Tumor, der allerdings nicht in allen Punkten mit den Mallassezschen übereinstimmt, ist dadurch besonders interessant, dass er bei einem neugeborenen Mädchen gefunden wurde, also sicher angeboren war. Becker konnte neben cystischen Tumoren, die er als multilokuläres Kystom des Kiefers bezeichnet, auch einen Fall von centralem Papillom des Unterkiefers bei einem 39jährigen Mann untersuchen, der ebenfalls nicht anders erklärt werden kann, wie aus den „débris paradentaires" entstanden. Es handelte sich um eine Kiefercyste, die an ihrer Innenwand einen papillomatösen Tumor trug, der ausschliesslich aus Epithelien bestand, die in ihrem Aufbau und morphologischen Verhalten vollständig den Malassezschen Epithelresten entsprechen; Becker glaubt, dass diese Neubildung als Vorstufe des Polykystoms angesehen werden muss. Jedenfalls geht aus Massins und Beckers Beobachtungen hervor, dass auch solide Epithelialgeschwülste aus embryonalen Zellen hervorgehen können.

Endlich noch einige Bemerkungen über die Cholesteatome, deren Genese immer noch umstritten ist. Gläser hat noch neuerdings in einer unter Ponficks Leitung gemachten Arbeit es für möglich erklärt, dass sie aus Endothelien durch eine Metaplasie hervorgehen können; während Ziegler in seinem Lehrbuch und Bonorden (3) in einer auf Beneckes Veranlassung gemachten Arbeit die Cholesteatome oder wenigstens einen Teil derselben als teratoide Neubildungen auffasst. In Bonordens Fall, wo in dem meningealen Cholesteatom auch Talgdrüsen und Haare gefunden wurden, ist diese Genese jedenfalls sicher gestellt. Für die Cholesteatome des inneren Ohres kann wohl kaum eine einheitliche Genese angenommen werden; so hat auch Kuhn in seinem zusammenfassenden Referate auf dem 10. internat. med. Kongress in Berlin die Frage unentschieden gelassen, und auch die neueren Untersuchungen, über deren Einzelheiten im speziellen Teil (Abt. III) näheres mitgeteilt werden wird, beweisen nur, dass das, was der Otologe als Cholesteatom bezeichnet, teils eine wirkliche autonome Neubildung, teils eine auf entzündlicher Basis beruhende diffuse Epithelhyperplasie ist.

2. Adenome und Carcinome.

Wenn schon unter den im vorigen Kapitel erwähnten papillären Neubildungen solche zu finden sind, die in gewissen Beziehungen zu den Adenomen stehen, so ist es ebenso schwer, eine scharfe Grenze zwischen Adenomen und Carcinomen zu ziehen, wenn man nicht, wie das freilich nöthig ist, in gewisser Weise schematisiert. Jedenfalls sind die Beziehungen zwischen beiden Neubildungen so enge, dass die Besprechung zusammen vorgenommen werden kann.

a) Adenome.

Litteratur.

1. Barlow, Über Adenomata sebacea. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 55. S. 61.
2. Caspary, Über Adenoma sebaceum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. XXIII. S. 371.
2a. Dreyfuss, Zur patholog. Anatomie der Brustdrüse. Virch. Arch. Bd. 113. S. 535.
3. Feurer, Paradoxe Strumametastase. Festschr. z. 25jähr. Doktor u. Doz.-Jubiläum von Th. Kocher. S. 273.
3a. von Eiselsberg, Über Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses. Arch. f. klin. Chir. Bd. 46. S. 430.
4. v. Kahlden, Über ein kongenitales Adenom bei den Nieren. Ziegl. Beitr. Bd. XV. 1894.
5. Klebs, Handbuch der allgem. Pathol. Bd. II. Adenome.
6. Klingel, Zwei Fälle von Talgdrüsenadenomen am äusseren Ohr. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde. Bd. 21. S. 389.
7. Kretz, Über Hypertrophie und Regeneration des Lebergewebes. Wien. klin. Wochenschrift. 1894. S. 365.
8. Kürsteiner, Adenom der Milchdrüse mit cylindrischem und geschichtetem z. T. verhornten Epithel. Virch. Arch. Bd. 137. S. 302.
8a. Hitzig, Beiträge zur Histologie und Histogenese der Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 47. S. 464.
9. Langhaus, Beitr. z. pathol. Histologie der weibl. Brustdrüse. Virch. Arch. Bd. 58.
10. Derselbe, Deutsch. Chirurg. 1887.
11. Leclerc, Über den Einfluss der Influenza auf das Wachstum der Geschwülste der weibl. Geschlechtsteile. Wien. med. Blätter. Bd. XIV. Nr. 33—37.
12. Lubarsch, Über den primären Krebs des Ileum etc. Virch. Arch. Bd. 111. S. 281.
13. Middeldorpf, Zur Kenntnis der Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. Arch. f. klin. Chir. Bd. 48. S. 502.
14. Nauwerck und Hufschmied, Über das multilokuläre Adenokystom der Niere. Ziegl. Beitr. Bd. 12. S. 1.
15. Schimmelbusch, Das Cystoadenom der Mamma. Arch. f. klin. Chir. Bd. 44. S. 117.
16. Schmidt, B., Cystosarkom der Mamma. Arch f. Gynäkol. Bd. 23.
17. Schönstedt, Über die Cysten der weiblichen Brustdrüse. Inaug.-Dissertat. Rostock. 1894.
18. Schweizer, F., Über ein Cystoadenoma papilliferum in einer Kaninchenleber. Virch. Arch. Bd. 113. S. 209.
19. Stratz, Zur Histogenese der epithelialen Eierstocksgeschwülste. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 26. S. 1.
20. Williams, W., Papillomatous tumours of the ovary. Report of the Johns Hopkins Hospit. III. Heft 1—3. S. 1.

Wenn die Adenome allgemein als Neubildungen bezeichnet werden, welche den Typus einer Drüse nachahmen, so erscheint die Definition ausreichend und klar, vorausgesetzt, dass der Begriff „Drüse“ in allgemein giltiger Weise festgelegt ist. Das ist nun aber nicht mehr der Fall, da gerade in neuester Zeit der Begriff der Drüse in verschiedenster Weise definiert wird. Namentlich französische Autoren sind so weit gegangen, jede Zelle, welche das ihr zugeführte Material in chemisch verändertem Zustand wieder abgiebt, als Drüsenzelle zu bezeichnen, wodurch sie schliesslich auch die Lymphknoten wieder zu den Drüsen rechnen können. In Deutschland sind allerdings die meisten Histologen und Physiologen dazu übergangen, morphologische und physiologische Merkmale für den Drüsenbegriff zu verwenden. Man versteht demnach unter Drüsen besondere bindegewebige Wandungen besitzende Hohlgebilde, deren epitheliale, auskleidende Zellen das ihnen mit dem Blutstrom zugeführte Material spezifisch verändern und in präformierte Hohlräume ausscheiden. Nach dieser Definition darf man dann Eierstock und Hoden keinesfalls zu den Drüsen rechnen und auch die Stellung der Nieren als Drüsen wird zum mindesten zweifelhaft, da jedenfalls eine qualitative Veränderung der durch die Nierenepithelien ausgeschiedenen Flüssigkeit nicht nachgewiesen ist. Es fragt sich nun, ob wir uns auch für die pathologischen Zustände, insbesondere für die Geschwulstbildungen, an die obige morphologisch-biologische Definition halten wollen. Wenn ja, so dürften wir konsequenterweise weder von Hoden- noch Eierstocks- und Nierenadenomen sprechen, ebensowenig von Carcinomen dieser Organe und man wäre gezwungen, nach einem neuen Namen für die drüsenähnlich gebauten Tumoren dieser Organe zu suchen. Es erscheint deswegen unzweckmässig, bei pathologischen Bildungen den biologischen Gesichtspunkt in den Vordergrund zu stellen, um so mehr, als wir über die biologische Thätigkeit der autonomen Neubildungen noch herzlich wenig wissen. Wir müssen vielmehr gerade für die Adenome zur Zeit den morphologischen Standpunkt betonen und darunter solche Neubildungen verstehen, welche aus mit Epithelien ausgekleideten, eine besondere bindegewebige Wand besitzenden Hohlräumen zusammengesetzt sind; man muss dabei einen besonderen Nachdruck legen, sowohl auf die bindegewebige Wand, wie auf die Epithelien (im engeren Sinne). Denn nur dann ist man im stande, die Adenome scharf von ähnlich gebauten Neubildungen abzugrenzen; die hyperplastischen Tumoren der Nebenniere, gleichviel ob sie von dem ausgebildeten Organ oder versprengten Keimen ausgehen, sind eben keine Adenome, weil sie dem morphologischen Drüsentypus nicht entsprechen; denn sie bestehen, wie Benecke und Sudeck, die sie als Adenome bezeichnen, selbst ausgeführt haben, aus einem aus Kapillaren bestehenden Stroma und Nebennierenzellen, die man jedenfalls

nicht ohne weiteres als Epithelien bezeichnen darf. Wenn man an dieser mehr morphologischen Definition festhält, gerät man auch nicht in Schwierigkeiten bei der Benennung derjenigen drüsenartig gebauten Neubildungen der Schleimhäute, welche von Schleimhautkrypten (Lieberkühnsche Krypten, Uterindrüsen) (also unechten Drüsen) ausgehen. Wenn wir für die Adenome das Vorhandensein einer bindegewebigen Wandung postulieren, so ist damit noch nicht die Frage entschieden, ob die Adenome immer eine Membrana propria besitzen; denn die bindegewebige Wandung der Adenome könnte auch den Bindegewebsfasern des Stromas angehören. Dass die Adenome eine besondere wohlausgebildete Membrana propria besitzen, ebenso wie alle richtigen Drüsen, ist vor allem von Langhans (9, 10) für die Adenome der Mamma und des Hodens, von Haussmann[1]) für die des Magendarmkanals behauptet worden. Fast auf dem umgekehrten Standpunkt steht Dreyfuss (2a), der gerade für das „wahre" Adenom der Brustdrüse den Mangel von Gerüstsubstanz urgiert und das Vorhandensein einer Membrana propria in dem von ihm beschriebenenen Fall nur an wenigen Stellen feststellen kann. Nach ihm darf nur die drüsenähnliche Neubildung als Adenom bezeichnet werden, welche sich durch die gänzliche Emanzipation vom physiologischen Zweck der betr. Drüse auszeichnet und somit die Formen einer echten Drüse „in einer gewissermassen stümperhaften Weise" nachahmt. Es kann kein Zweifel sein, dass man bei einer derartigen Beschränkung des Adenombegriffs sich die Abgrenzung von den knotigen und einfachen Hyperplasieen drüsiger Organe erleichtert, andererseits aber das Gebiet der Adenome sehr beschränkt und eine ganze Reihe von Neubildungen der verschiedensten Organe nur schwer wird plazieren können. Vor allem kommt es aber auch vor, dass drüsige Neubildungen sich z. B. durch Bildung einer Kapsel scharf von dem physiologischen Zweck der Drüse emanzipieren, dabei aber histologisch in einer keineswegs stümperhaften Weise den Bau der Drüse wiedergeben, ja es giebt sogar Adenome, welche die allergrösste Selbständigkeit und Proliferationsfähigkeit darbieten, und doch noch in nahezu vollendeter Weise den Bau der Mutterdrüse nachahmen können, wie vor allen die metastasierenden Schilddrüsenadenome, die sich histologisch in nichts von einfachen Adenomen zu unterscheiden brauchen. Man wird vielmehr Thoma recht geben können, welcher gelegentlich der Demonstration von Kretz (7) auf der Wiener Naturforscherversammlung die Meinung aussprach, dass „sich alle Übergänge von einfacher Hyperplasie bis zur Geschwulstbildung auffinden lassen." Auf der anderen Seite ist aber nicht zu leugnen, dass es echte Adenome giebt, die nichts von infiltrierendem oder destruierendem Wachs-

[1]) Contribution à l'histoire du cancer de l'intestin. Thèse. Paris 1882.

tum erkennen lassen, welche einer Membrana propria entbehren. Schon Lubarsch (12), der im übrigen durchaus zugiebt, dass an den meisten Adenomen eine Membrana propria leicht zu demonstrieren ist, hat einige Fälle von polypösen Adenomen des Dünn- und Dickdarmes beschrieben, in denen wenigstens stellenweise die Membrana propria völlig geschwunden war und zwar, wie Lubarsch meint, durch eine Art von entzündlicher Einschmelzung. Freilich ist es schwer, die Möglichkeit ganz abzuweisen, dass es sich um eine beginnende carcinomatöse Entartung handelte, obgleich in dem einen Falle von Lubarsch die polypösen Bildungen bei einem 5jährigen Knaben auftraten; aber so lange sonst nirgends ein infiltrierendes und destruierendes Wachstum nachweisbar ist, vielmehr, wie auch in dem Falle von Dreyfuss, die Tumoren abgekapselt und scharf abgegrenzt bleiben, wird man sie doch noch als Adenome bezeichnen und zu dem Resultat kommen müssen, dass zwar für gewöhnlich die Adenome eine besondere Membrana propria besitzen, das Fehlen derselben aber noch nicht gegen die Adenomnatur spricht. — Was die Entwickelung der eigentlichen Adenome anbetrifft, so kommt auch hier wiederum in Frage, ob zuerst das Bindegewebe oder das Epithel des befallenen Organes in Wucherung gerät; freilich nicht bei den Adenomen aller Organe, z. B. bei den Leberadenomen tritt die Neubildung der Leberzellen derartig in den Vordergrund, dass nicht gut an eine primäre Bindegewebswucherung gedacht werden kann. Anders ist das aber bei den adenomatösen Wucherungen der Brustdrüse und des Eierstockes. Hier giebt es zweifellos Neubildungen, denen man den Namen des Adenoms bezw. Fibroadenoms nur fälschlich beigelegt hat, indem die Wucherung eigentlich drüsiger Substanz ganz fehlen oder doch wenigstens äusserst geringfügig sein kann. Andererseits ist aber, sowohl für die Mamma- wie Ovarialadenome nachgewiesen worden, dass sie mit einer Wucherung der epithelialen Elemente beginnen. Das heben sowohl Dreyfuss, wie Schimmelbusch (15) für die Mammaadenome, Stratz (19) und Williams (20) für die Eierstocksgeschwülste hervor, wobei es gleichgiltig ist, ob noch ein besonderer papillomatöser Bau vorhanden ist oder nicht. Hitzig (8a) hat es unter Hanaus Leitung auch für die Schilddrüsenneubildungen nachgewiesen, wobei es wohl gestattet ist die für die Struma nodosa gewonnenen Resultate auf die Adenome zu übertragen; immer scheinen die Anfänge der Neubildung auf einer Wucherung der Epithelien zu beruhen. —

Von grosser prinzipieller Wichtigkeit ist die Frage nach der Funktion der Adenome. Wie schon oben bemerkt, wollen eine ganze Reihe von Autoren nur die drüsigen Neubildungen als Adenome bezeichnen, welche sich in ihrer Funktion von dem des Muttergewebes emanzipiert haben. So betrachtet z. B. Barlow (1) nur diejenigen von Talgdrüsen ausgehenden

Neubildungen als echte Talgdrüsenadenome, welche die Funktion der Drüse trotz ähnlicher Struktur nicht mehr erfüllen können; und so würde man demnach sowohl die Fälle von Klingel (5), wie den Fall von Caspary (2) nicht als echte Talgdrüsenadenome betrachten dürfen, da hier die neugebildeten Drüsen auch morphologisch mit den Talgdrüsen übereinstimmten; während in Barlows Fall die von den Talgdrüsen ausgehenden Hohlräume nur mit kleinkubischen Epithelien ausgekleidet waren und einen hyalinen Inhalt enthielten. Es ist wie mehrfach bemerkt und auch schon von Klebs (5) hervorgehoben wurde, nicht gut möglich, über die Funktion der Adenome etwas allgemein giltiges festzustellen. Ein Teil der Adenome scheint sehr wohl noch im stande zu sein, die Funktion des Muttergewebes auszuüben, ob allerdings qualitativ und quantitativ in gleicher Weise steht noch dahin. So kann man in echten Leberadenomen oft genug beobachten, dass noch Galle von den Leberzellen gebildet wird, die Funktion kommt aber dem Gesamtkörper nicht zu gute und es stellt sich bald eine Gallenstauung ein, weil kein besonderer Ausführungsgang mitgebildet wird. Freilich wissen wir noch nicht, ob chemisch diese Galle genau die gleiche Beschaffenheit besitzt und bald sehen wir auch, dass innerhalb des Adenoms einzelne Zellen nicht mehr Galle, sondern eine kolloide Masse secernieren. Das gilt für die meisten Adenome, dass wir zwar wohl berechtigt sind, eine Funktion der Epithelien anzunehmen, dieselbe aber qualitativ verändert sein kann und sich vielfach darauf beschränkt, dass eine eiweissreiche, leicht gerinnende Flüssigkeit abgesondert wird. Damit hängt es zweifellos zusammen, dass die adenomatösen Neubildungen ein so grosses Kontingent zu den Proliferativcysten stellen. Das gilt vor allem für die cystischen Neubildungen der Eierstöcke und der Mamma. Auch hier beginnt die Bildung der Cyste meist mit einer Wucherung der Epithelien, an welche die Bindegewebswucherung erst anschliesst, und die cystische Erweiterung dadurch zu stande kommt, dass durch Sekretion oder Zerfall der Zellen eine kolloide Masse einen Druck auf die Hohlräume ausübt; so erwähnen auch Nauwerck und Hufschmid (14), dass aus den adenomatösen Wucherungen der Niere Cysten durch Ansammlung von Zellen und deren Zerfallsprodukten (Kolloid, Fett, Cholestearin) oder durch aus den Blutgefässen stattfindende seröse Ergüsse entstehen. Schimmelbusch und Schönstedt (17) haben das gleiche ausführlicher für die Mammatumoren nachgewiesen und letzterer hat des näheren ausgeführt, wie oft in einem und demselben Tumor die cystischen Erweiterungen auf die verschiedenste Weise zu stande kommen. Freilich ist es dabei im einzelnen Falle recht schwer zu entscheiden, was Sekretion und was Zerfall der Zellen ist; doch sind auch schon physiologischerweise beide Prozesse nur schwer auseinander zu

halten, und die Beobachtung Kürsteiners (8), dass noch unter dem Epithel eine Zelllage sich vorfinden kann, würde für eine Funktion der Drüsenzellen sprechen können, indem man sie dann als Ersatzzellen auffassen könnte, was Kürsteiner selbst allerdings „wegen der Funktionslosigkeit der Adenome" für unwahrscheinlich hält.

Bezüglich der Entstehung der Adenome liegen einige Beobachtungen vor, die auf eine kongenitale Entwickelung hinweisen. Das sind in erster Linie die Untersuchungen von Nauwerck und Hufschmid (14) und v. Kahldens (4) über die kongenitale Cystenniere. Nachdem schon Malassez die Ansicht verteidigt hatte, dass die multilokuläre Cystenniere eine echte Geschwulstbildung, analog dem Ovarialkystom ist, brachten Nauwerck und Hufschmid eine Reihe von Beobachtungen, wobei in einzelnen die Entwickelung der Cysten studiert werden konnte; zunächst erscheinen Sprossen in Form knopfförmiger Bildungen als solide Zellgruppen oder auch nur fleckweise auftretende Neubildungen von Harnkanälchenepithelien; endlich sogar solide Epithelzapfen, die nur noch stellenweise mit Harnkanälchen in Verbindung stehen. v. Kahlden beschrieb einen Fall von cystischen Bildungen bei einem Neugeborenen, den er als ein besonders frühes Stadium der Cystenniere auffasst und in dem die proliferativen Vorgänge so im Vordergrund standen, dass man geradezu von einem Adenokystom oder stellenweise sogar von Myxofibroadenom sprechen konnte. — Zweifelhafter ist dagegen immer noch die Entstehung der Ovarialkystome; wenn es auch feststeht, dass sie sowohl angeboren als in jugendlichem Alter vorkommen können, so bleibt es immer noch unentschieden, ob sie aus dem Keimepithel oder dem Follikelepithel oder gar Resten des Wolfschen Körpers sich entwickeln. Williams hält letzteres für unbewiesen und man wird auch jetzt immer noch die Frage als eine offene betrachten müssen. — Von weiteren Beobachtungen könnte man die Beobachtungen B. Schmidts (16) und Kürsteiners für eine kongenitale Anlage von Mammaadenomen verwerten. Beide fanden nämlich in einem Mammaadenom bezw. Cystosarkom mehr oder weniger kugelige Cysten, deren Wandung ein vollständiges Gepräge der äusseren Haut mit verhornten Produkten darstellte. Schmidt glaubt, dass einige der embryonalen Epidermiszapfen, aus denen die Milchdrüse sich entwickelt, abgeschnürt worden wären und isoliert liegen blieben, bis sie durch irgend einen besonderen Anlass — den man übrigens auch in Kürsteiners Fall in einem Stoss gegen die Brust sehen könnte — zur Wucherung gebracht wurden. Allerdings wäre in beiden Fällen, in denen das Auftreten der verhornten Epithelien kaum anders zu erklären ist, noch nicht bewiesen, dass auch die ganze Neubildung auf eine derartige embryonale Keimesverirrung zurückzuführen ist. —

Für die Entstehung von Adenomen durch entzündliche oder traumatische Schädlichkeiten liegen natürlich auch eine Reihe von Beispielen vor, die aber gerade in den Fällen am beweisendsten sind, wo es sich mehr um allgemeine Hyperplasieen, wie um echte Adenome handelt. Das gilt wohl auch für den Fall Casparys, wo sich Talgdrüsenadenome im Anschluss an Pockeneruptionen entwickelten. Auch bei den Leberadenomen und Nierenadenomen, die man bei chronischen Entzündungen der betr. Organe nicht selten findet, liegt der Zusammenhang mit der entzündlichen Affektion zu Tage; freilich wohl nicht in der Weise, dass die entzündlichen Reize ohne weiteres eine Proliferation hervorbringen. Sondern es wird ganz ähnlich sein, wie es Kretz für die knotigen Hyperplasien der Leber auseinandergesetzt hat, unter denen sich auch solche Fälle befanden, die z. B. von Eppinger und mir für Adenome erklärt wurden; dass es sich im wesentlichen um kompensatorische und regenerative Zellwucherungen handelt, nachdem ein grosser Teil des Parenchyms zu Grunde gegangen ist; von der verschiedenen Wachstumsenergie der Zellen hängt es dann wohl ab, ob sich mehr diffuse Hypertrophieen oder knotige Adenome bilden. Auch kommt jedenfalls die verschiedene lokale Disposition der Zellen mit in Betracht. Alle diese Verhältnisse von der innigen Verwandtschaft zwischen an Entzündung anschliessenden Gewebshyperplasieen und Adenombildung tritt auch in anderen Organen deutlich hervor und das ist auch der Grund, warum z. B. die maladie kystique der Mamma von Reclus bald zur interstitiellen Mastitis, bald zur Cystadenombildung (Schimmelbusch) gerechnet worden ist. Dass auch belebte Entzündungserreger für die Entstehung von Adenomen verantwortlich gemacht sind, ist nicht auffallend. Auch hier hat man in neuerer Zeit den Protozoen besondere Aufmerksamkeit gewidmet und Schweizer (18) hat in der Kaninchenleber ein Cystadenoma papilliferum beschrieben, dass durch Coccidium oviforme hervorgebracht sein soll. Aber man kann wohl mit Recht bezweifeln, ob man die von Schweizer beschriebenen Gebilde mit dem Namen eines Cystadenoms bedenken darf. Es waren doch nur Gallengangserweiterungen mit sekundären, papillären Wucherungen, aber eine Gallengangsneubildung ist mit Sicherheit nicht nachgewiesen; da ausserdem Cirrhose bestand, ist es durchaus nicht sicher, dass durch die Coccidium eine primäre Epithelwucherung angeregt wurde. Ich habe vielmehr bei meinen sehr ausgedehnten Untersuchungen über die durch Coccidium oviforme in der Kaninchenleber hervorgebrachten Veränderungen, zwar gar nicht selten Gallengangserweiterungen mit papillären Wucherungen zu sehen bekommen, mich aber niemals davon überzeugen können, dass es sich um eine primäre Epithelwucherung handelte; niemals habe ich z. B. trotz geeigneter Konservierung in Epithelien, welche Coccidien beherbergten, Mitosen ge-

funden, oft genug aber regressive Veränderungen der Kerne beobachtet. Es ist viel wahrscheinlicher, dass zunächst eine interstitielle Bindegewebswucherung eintritt, an welche sich erst sekundär die Epithelwucherung anschliesst. In menschlichen Adenomen (der Mamma) hat ferner Kürsteiner Gebilde konstatiert, die mit den Carcinomsprotozoen vieler Autoren übereinstimmen, aber er hat sich wohl gehütet, die Gebilde mit Sicherheit für Parasiten zu erklären, sondern neigt mehr dazu, sie für eigenartige Formen von Zelldegenerationen zu halten. Für Eierstockstumoren hat Leclerc (11) angegeben, dass sie sich im Anschluss an Influenza entwickelten oder wenigstens rascher wuchsen; wenn auch in einzelnen Fällen die Patientinnen bis dahin gesund gewesen waren, so ist es doch sehr wahrscheinlich, dass die Influenza nur für die raschere Entwickelung der Tumoren, nicht aber für ihre Entstehung verantwortlich gemacht werden darf. Über die Frage des malignen oder destruierenden Adenome, sowie über die Metastasenbildung soll das Nähere bei den Carcinomen bemerkt werden. Hier sei nur angegeben, dass besonders häufig Schilddrüsenadenome die Fähigkeit der Metastasierung zu besitzen scheinen. Schon Cohnheim und E. Neumann hatten derartige Fälle publiziert und neuerdings beschrieben Middeldorpf (13) und Feurer (3) wieder solche Fälle, wo zuerst Knochenmetastasen des Schilddrüsenadenoms auffielen und erst später, nachdem die histologische Untersuchung die Übereinstimmung mit einem Schilddrüsenadenom ergeben hatte, der primäre Schilddrüsentumor entdeckt wurde; in dem Fall von Middeldorpf war der Schilddrüsentumor in eine Vene eingebrochen und hatte Metastasen in der Lunge, Hinterhaupt, Wirbeln, Becken, Oberarmen und Oberschenkeln hervorgebracht. Im Falle von Feurer bestand kein makroskopisch nachweisbarer Durchbruch des Schilddrüsentumors, es bestand auch nur eine Metastase im Scheitelbein, auch ergab die Untersuchung der Schilddrüse durch Langhans, dass es sich um eine einfache Colloidstruma handelte. Auch von Eiselsberg hat mehrere derartige Fälle beschrieben und als das eigentümliche dieser Schilddrüsentumoren hervorgehoben, dass die Metastasen mit Vorliebe das Knochensystem befallen, häufig solitär bleiben. langsam wachsen und dass die primäre Schilddrüsengeschwulst oft ganz klein ist. Er bezeichnet aber diese Neubildungen ohne weiteres als Carcinome, gerade wegen ihrer Metastasenbildung. Auf diese prinzipiell so äusserst wichtige Frage wird erst bei den Carcinomen in entscheidender Weise eingegangen werden.

b) Carcinome.

1. Anatomie und Physiologie der Carcinome.

Litteratur.

1. Ackermann, Geschrumpfter Brustdrüsenkrebs mit Sandkörpern. Virch. Arch. Bd. 45. S. 60.
2. Aoyama, Patholog. Mitteilungen. Virch. Arch. Bd. 106. S. 568.
3. Arnold, Über Kernteilungen in den Zellen der Geschwülste. Virch. Arch. Bd. 78. S. 279.
4. Baumgarten, Über ein Kehlkopfcarcinom kombiniert mit den histologischen Erscheinungen der Tuberkulose. Arbeiten aus d. patholog. Institut zu Tübingen. Bd. II. Heft 1.
5. Benecke, Zur Lehre von d. Versprengung von Nebennierenkeimen etc. Ziegl. Beitr. Bd. 9.
6. Derselbe, Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom (1886—1891). Schmidts Jahrbücher. Bd. 234. S. 73. In dieser Abhandlung mehrfach benutzt.
7. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
8. Chenantais, De l'épithéliome calcifié. Thèse. Paris 1881.
9. Chiari, Über die Genese der sogen. Atheromcysten d. Haut etc. Berlin 1891.
10. Clement, Über seltenere Arten der Kombination von Krebs und Tuberkulose. Virch. Arch. Bd. 139. Heft 1.
11. Cordua, Ein Fall von krebsig-tuberkulösem Geschwür des Ösophagus. Arbeit aus dem pathol. Institut der Univ. Göttingen Berlin 1893. S. 147.
12. Cornil, Sur le procédé de division indirecte etc. Arch. d. physiol. 1886. Nr. 7.
13. Derselbe, Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithéliome.
14. Denecke, Beitrag zur Kenntnis der verkalkten Epitheliome. Arbeit aus dem pathol. Institut der Univ. Göttingen. Berlin 1893. S. 194.
15. Dunschmann, Journal of pathology. Bd. III. Heft 1.
16. Durr, M., Cancer avec cirrhose. Bullet. de la société anat. 1891. S. 365.
17. v. Eiselsberg, Über physiolog. Funktion einer im Sternum zur Entwickelung gekommenen krebsigen Schilddrüsenmetastase. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 48.
18. Flaischlen, Zur Lehre von der Entwickelung der papill. Kystome der Ovarien. Zeitschr. f. Geburtsh. Bd. VI. 1881.
19. v. Froschauer, Zwei Vorschläge die Ansteckungs- und Krebskrankheit betreffend. Wien 1872.
20. Hanau, Erfolgreiche experimentelle Übertragung von Carcinom. Fortschr. d. Med. Bd. 7. S. 321.
21. Hansemann, Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen etc. Berlin 1893.
22. Derselbe, Das Krebsstroma und die Grawitzsche Theorie der Schlummerzellen. Virch. Arch. Bd. 133. S. 147.
23. Hauser, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms. Jena 1890.
24. Heidemann, Über Entstehung und Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen. Virch. Arch. Bd. 129. S. 77.
25. Karg, Das Carcinom. Festschr. f. Thiersch. Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 34.
26. Klebs, Handbuch der patholog. Anatomie. Bd. I. S. 33.
27. Derselbe, Die allgem. Pathologie. Bd. II.
28. Krückmann, Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. Bd. 138. Supplementheft S. 119.
29. Lubarsch, Über den primären Krebs des Ileum etc. Virch. Arch. Bd. 111. S. 280.
30. Derselbe, Virch. Arch. Bd. 135.
31. Lücke, Eingebalgte Epithelialgeschwülste. Virch. Arch. Bd. 28. S. 378.

32. Malherbe, Recherches sur l'épithéliome calcifié des glandes sébacées. Paris 1882.
33. v. Marshalkó, Über die sogen. Plasmazellen etc. Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 30. 1895. Sonderabdruck.
34. Marchand, Beiträge zur Kenntnis der Ovarialtumoren. Halle 1879.
35. Marshall, J., The Morton lecture on cancer and cancerous diseases. Lancet II. 21. Nov. 1889.
36. Müller, V., Über celluläre Vorgänge in Geschwülsten. Virch. Arch. Bd. 130. S. 512.
37. Neugebauer, Über ein psammöses Carcinom der weibl. Brustdrüse. Arch. f. klin. Chir. Bd. 48. S. 127.
38. v. Noorden, Das verkalkte Epitheliom. Beitr. zur klin. Chir. Bd. III.
39. Pfannenstiel, Über die papillären Geschwülste des Eierstocks. Arch. f. Gynäkol. Bd. 48. Heft 3. 1895. Sonderabdruck.
40. Pfeiffer, L., Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1892.
41. Derselbe, Untersuchungen über den Krebs. Jena 1893.
42. Ribbert, Beiträge zur Histogenese der Carcinome. Virch. Arch. Bd. 135.
43. Derselbe, Carcinom und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 17.
44. Schmidt, M. B., Ein plexiformes Epitheliom der Haut mit hyaliner Degeneration. Ziegl. Beitr. Bd. 8. 1890.
45. Schütz, Mikroskop. Carcinombefunde nebst ätiologischen und praktisch anwendbaren diagnostischen Ausblicken. Vortrag. Frankf. a. M. 1890.
46. Seslawin, Materialien zur Frage über indirekte Kernteilung in Carcinomen. Petersb. 1890. Russisch.
47. Stroebe, Kernteilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten etc. Ziegl. Beitr. Bd. VII.
48. Derselbe, Zur Kenntnis verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Ziegl. Beitr. Bd. XI. S. 1.
49. Derselbe, Über Vorkommen und Bedeutung der asymmetrischen Karyokinese etc. Ebenda. Bd. 14.
50. Unna, Die Histopathologie der Haut. Berlin 1894.
51. Virchow, R., Zur Entwickelungsgeschichte des Krebses. Virch. Arch. Bd. I. S. 94.
52. Derselbe, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 107.
53. Derselbe, Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 111. S. 1.
54. Zenker, K., Carcinom und Tuberkel im selben Organ. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 47.
55. Ziegler, Lehrbuch der patholog. Anatomie. Bd. 1 u. 2.

Selbst wenn man von allen Theorieen über das Wesen und die Histogenese der Carcinome absieht, wird sich als übereinstimmende anatomische Thatsache feststellen lassen, dass man zwei Bestandteile an demselben unterscheiden kann: 1. ein aus epithelartigen Zellen bestehendes Krebsparenchym und 2. ein bindegewebiges Krebsstroma. Während man sich vor vierzig Jahren der Hoffnung hingab, es gäbe eine spezifische Krebszelle und man könne aus der Beschaffenheit der einzelnen Zellen feststellen, ob es sich um ein Carcinom handelt oder nicht, hat Virchow (53) es geradezu für natürlich erklärt, dass die Krebszelle „an sich nicht das Mindeste an sich hat, woran man erkennen kann, dass sie zu einem Krebs und nicht zu gewöhnlichem Epithel gehört.“ Damit ist freilich schon weniger der Satz J. Marshalls (35) in Einklang zu bringen, der von einer genauen Er-

forschung der Struktur der Krebszelle auch Aufschlüsse über die Ätiologie des Krebses erhofft. Benecke (6) hat sich auch geradezu dahin ausgesprochen, dass man die Virchowsche Ansicht nicht für so natürlich halten kann, wenn man gerade in der erkrankten Epithelzelle das Wesen der Neubildung erblickt; und in der That sind alle Autoren, welche auf diesem Standpunkte stehen, mehr oder weniger eifrig bemüht, irgend welche spezifische Eigenschaften an den Krebszellen zu entdecken, wie Hauser (23), Hanau (20), vor allem auch Hansemann (21). Auch ist es nicht so sehr schwer, Unterschiede zwischen den Krebsepithelien und denen des Muttergewebes zu entdecken, aber es bleibt fraglich, ob solche Unterschiede bereits in ganz normalen Zellen des eben beginnenden Krebses vorhanden sind, oder nur als degenerative Formen aufzufassen sind. Es ist ein derartiger Zweifel um so mehr berechtigt, als gerade die Untersuchungen über den feineren Bau der Krebszelle eine ausserordentlich genaue Übereinstimmung mit den Epithelien des Muttergewebes in vielen Fällen ergeben haben. Die von den geschichteten Plattenepithelien ausgehenden Krebse zeigen oft die ausgesprochenste Faserstruktur der Epithelien; die Zellen können Glykogen enthalten und sie pflegen, wie die normalen Zellen, der Verhornung anheimzufallen, wobei auch in nicht wenigen Zellen das Auftreten von Keratohyalin beobachtet wird. Die Cylinderepithelkrebse der Schleimhäute können genau dieselben hohen Cylinderepithelien aufweisen wie die Drüsen, von denen sie ausgehen; sie zeigen in gleicher oder auch übertriebener Weise die Neigung zur Schleimproduktion. In Leberkrebsen findet man nach Hansemann mitunter noch deutlich Galle, nach M. Durr (16) auch Glykogen. Man kann demnach wenigstens für eine grosse Reihe von Carcinomen geradezu den Satz aufstellen, dass sie nicht nur morphologisch mit den Epithelien des Muttergewebes aufs genaueste übereinstimmen, sondern auch in ihren regressiven Metamorphosen sich eng an die physiologischen Umwandlungen der Mutterzellen anschliessen. Ja, man ist berechtigt noch einen Schritt weiter zu gehen und auch eine grosse funktionelle Übereinstimmung zwischen Krebsepithelien und Mutterzellen anzunehmen; das tritt naturgemäss, wie Lubarsch (30) und Hansemann hervorgehoben haben, bei den Krebsen solcher Organe hervor, denen die allgemeine Funktion der Stoffwechselregulierung zukommt. Freilich sind wir auch hier nicht sicher, dass die Funktion der Krebszellen quantitativ und qualitativ vollständig mit der der Mutterzellen übereinstimmt. Wenn auch bei diffusem Krebs des Pankreas Diabetes ausbleiben kann und nach totaler krebsiger Entartung der Schilddrüse keine Kachexia thyreopriva auftritt, so liegt das daran, dass auch die erkrankten Epithelien noch die Fähigkeit besitzen, den Zuckerverbrauch zu regulieren, bezw. die für den Organismus schädlichen Stoffe zu zerstören. Und der schon oben kurz er-

wähnte Fall von v. Eiselsberg (17), in dem selbst ein metastatischer Knoten noch für die exstirpierte Schilddrüse eintreten konnte, beweist das am besten. Hier waren zunächst, nach der Entfernung eines Schilddrüsenadenoms, ausgesprochene Kachexiesymptome eingetreten, welche erst schwanden, als im Anschluss an eine Gravidität sich ein harter Tumor im Sternum ausbildete; als nun wegen der Beschwerden, welche die allmählich rasch wachsende Neubildung nach vier Jahren hervorrief, die Resectio manubrii sterni vorgenommen wurde, entwickelte sich neun Tage nach der Operation eine schwere Tetanie, welche allmählich durch Kachexiesymptome ersetzt und auch durch eine neue in dem Schulterblatt auftretende Metastase nicht gehoben wurde. So lehrreich dieser Fall auch nach vieler Richtung ist, so beweist er auch noch nicht, dass die Funktion der Carcinomzellen völlig dieselbe ist, wie die der Mutterzellen. Nur das Endresultat — die Ausschaltung der schädlichen Stoffe — ist annähernd das gleiche; ob aber die Umwandlungen dieselben sind, ist keineswegs nachgewiesen. Wenn z. B. die Zellen destruierender Nebennierengeschwülste die für den Organismus schädlichen Stoffe dadurch ausschalten, dass sie aus ihnen Glykogen bereiten, so ist der Endeffekt derselbe, wie bei der normalen Nebennierenfunktion, aber die chemische Thätigkeit ist eine total differente, da die normalen Nebennierenzellen die schädlichen Stoffe vernichten, ohne Glykogen zu bereiten; das gleiche kann auch für die Pankreas- und Schilddrüsenkrebse gelten und es ist deswegen doch noch möglich, dass die feinere Funktion (chemische Thätigkeit) der Carcinomzellen von der der Mutterzellen abweichend ist, wie wir ja z. B. noch nicht wissen, ob die in Leberkrebsen auftretende Galle chemisch mit der normalen Galle identisch ist. Es würden deswegen die oben erwähnten Beobachtungen noch nicht ohne weiteres gegen die Anschauung Bards und Beneckes sprechen, welche das Wesen besonders der bösartigen Neubildungen in einer primären Störung des Gleichgewichts sehen, das im normalen Organismus zwischen dem Wachstum der einzelnen Zelle und ihrer physiologischen Funktion für den Gesamtorganismus besteht. Benecke meint deswegen auch, dass den physiologischen Differenzen zwischen gesunden Epithelien und Krebszellen auch histologische Differenzen, namentlich im Protoplasmabau entsprechen müssen und denkt daran, dass event. die Granularstruktur der Zellen eine wesentliche Abweichung aufweisen würde. Das hat sich freilich nicht bestätigt; denn durch die Untersuchungen Lubarschs ist nachgewiesen worden, dass die Zellgranulierung der Carcinome völlig mit denjenigen der Mutterepithelien übereinstimmen kann und selbst dann noch übereinstimmt, wenn an den Kernen sehr erhebliche Abweichungen von der Norm beobachtet werden. Aber auch damit ist noch nicht bewiesen, dass das Leben und die Struktur der Car-

einomzellen in keiner Beziehung von der der normalen Zellen abweicht, zumal die neueren Untersuchungen A. Fischers es wahrscheinlich machen, dass das Auftreten der Granula von der Zellreaktion abhängig sein kann. Wenn man somit zwar auf der einen Seite hervorheben muss, dass in vielen Krebsen morphologische und biologische Abweichungen von normalen Epithelien nicht nachweisbar sind, so liegen doch andererseits wieder manche Beobachtungen vor, wo frühzeitig Abweichungen in der Zellstruktur der Krebse auffallen. So giebt Hauser an, dass in Magenkrebsen das Protoplasma der Epithelzellen dichter, gesättigter und zart granuliert ist, sich stärker färbt; der Unterschied zwischen Haupt- und Belegezellen wird aufgehoben und die Zellen nehmen ein mehr indifferentes Aussehen an. Doch ist es hier und bei vielen anderen Untersuchungen immerhin möglich, dass die Carcinomzellen erst allmählich die Charakteristika der Mutterzellen einbüssen, wie das auch bei einfachen Drüsenwucherungen beobachtet wird; dagegen kann man bei den Krebsen des Darms, welche von den Lieberkühnschen Krypten ausgehen, noch sehr lange eine Übereinstimmung mit den Zellen des Mutterbodens nachweisen, namentlich finden sich hier, auch ohne dass man von eigentlichen Schleimkrebsen sprechen könnte, noch reichlich Becherzellen vor, die Hauser in Magenkrebsen bereits frühzeitig vermisste. Wichtiger scheinen mir noch Beobachtungen an den Zellen der Hautkrebse zu sein. So giebt auch Unna (50), der ja die Hautkrebse der grobanatomischen Form nach in zahlreiche Unterarten einteilt, an, dass bei den papillären Formen stets Stachel- und Riffelzellen vorhanden sind, während er z. B. an den Zellen der grossalveolären Krebse und der Ulcus rodens hervorhebt, dass sie auf keine Weise die normale Epithelfaserung erkennen lassen. Ich selbst habe ähnliches beobachtet und will besonders hervorheben, dass ich auch in ganz kleinen, eben beginnenden Ulcera rodentia mit ausgesprochener Injektion der Lymphbahnen keine Faserstruktur nachweisen konnte, ebenso fehlte sie in eben beginnenden, aber deutlichen Carcinomen der Zunge und des Penis. Da man dagegen in sehr grossen, ausgebreiteten und bereits mannigfache Zerfalls- und Degenerationserscheinungen darbietenden Krebsen noch sehr ausgeprägte Faserstruktur, zum mindesten in den jüngeren Partieen, nachweisen kann, so ist es unwahrscheinlich, dass das Fehlen der Faserstruktur auf eine Degeneration der Krebszelle zu beziehen ist; und auch in manchen Fällen sicher nicht darauf, dass die Carcinomwucherung nicht von den Deckepithelien, sondern etwa von den Follikelzellen ausgeht, an denen schon normalerweise die Faserstruktur schwer nachweisbar ist; wenigstens war in einigen der von mir untersuchten Fälle, darunter auch einem Lupuscarcinom, der direkte Zusammenhang mit den Deckepithelien nachweisbar. Auch die Thatsache, dass in vielen auch beginnenden Hautkrebsen, sowie in Uteruskrebsen Gly-

kogen ganz fehlt oder nur in geringen Mengen vorhanden ist, während in der unmittelbaren Nachbarschaft in den normalen Epithelien reichlich Glykogen nachgewiesen werden kann, darf als eine morphologische Verschiedenheit der Krebszellen angesehen werden, ebenso gehört dahin die Thatsache, dass auch bei Krebsen, die von Flimmerepithelien ausgehen, die Flimmerhaare stets zu fehlen pflegen. — Alles andere fällt dagegen bereits in das Gebiet der Degeneration; vor allem diejenigen Veränderungen, welche sowohl an Cylinder- wie Platten-Epithelkrebsen, ja an allen Arten von Carcinomen auftreten, und bald als schleimige, hyaline oder kolloide Veränderung bezeichnet werden. — Eine auffällige Eigentümlichkeit, welche allerdings durchaus nicht allen Carcinomen in gleichmässiger Weise zukommt, ist die grosse Hinfälligkeit der Krebszellen; die namentlich von Justinian v. Froschauer (19) hervorgehoben ist. Hansemann hat das allerdings bestritten; nach ihm hängt die Neigung der Carcinome zum Zerfall 1. davon ab, dass den Carcinomen oft die den Mutterorganen eigentümlichen Schutzvorrichtungen fehlen; 2. weil der Boden, in welchen die Zellen namentlich bei der Metastasierung hineingelangen, den Zellen nicht immer zusagend sind und eine nicht genügende Ernährung stattfinden kann. Hansemann meint daher, dass die Krebszelle an sich keineswegs hinfälliger ist, als eine normale Epithelzelle, sondern dass „die äusseren Umstände, in denen sie sich befindet, sie in grössere Gefahr bringen zu erkranken.“ Sicherlich kommen derartige Umstände mit in Betracht, wie sich schon daraus ergiebt, dass die Carcinome des Magendarmtraktus, welche mechanischen und chemischen Läsionen in ausgedehntester Weise ausgesetzt sind, eine besondere Neigung zur Ulceration aufweisen. Wenn man aber nicht nur auf die gröberen Zerfallserscheinungen, sondern die feineren Degenerationen Rücksicht nimmt, scheint doch den Carcinomzellen eine gewisse Hinfälligkeit zuzukommen; denn auch in tiefer gelegenen, relativ kleinen Mammakrebsen kann man frühzeitig alle Arten von Zelldegenerationen zu sehen bekommen und man kann auch feststellen, dass die Degenerationen um so reichlicher sind, je rascher das Wachstum der Krebse, so dass daran zu denken ist, dass gerade durch die so rasche Vermehrung der Zellen ihre völlige Ausbildung verhindert wird. — Was die Verhältnisse der Kerne und Kernkörperchen anbetrifft, so unterscheiden sie sich im ruhenden Zustande nicht wesentlich von denjenigen des Muttergewebes. Dagegen hat man versucht, an den sich teilenden Zellen Abweichungen von dem normalen Teilungsmodus zu finden. Schon Arnold (3) hatte auf gewisse Abweichungen von dem normalen Teilungsmodus aufmerksam gemacht; sie wurden dann noch näher von Cornil (12, 13) studiert, welcher sowohl auf das Vorkommen pluripolarer Mitosen, sowie unregelmässiger Kernteilungen aufmerksam machte. Am eingehendsten sind sie von Hansemann studiert worden, der wie schon

oben bemerkt, namentlich das Vorkommen der asymmetrischen und hypochromatischen Mitosen für charakteristisch hält. Wir haben schon oben angegeben, dass diese Auffassung nicht stichhaltig ist, nachdem wiederholt von verschiedenen Seiten gezeigt ist, dass auch in anderen Neubildungen asymmetrische Mitosen vorkommen; namentlich die Untersuchungen Stroebes, (47—49) der neuerdings sogar bei der normalen Regeneration der Kornea asymmetrische Mitosen auffand und zwar ungefähr in der gleichen Häufigkeit, wie in Carcinomen, sind doch wohl ausschlaggebend, zumal die Einwände Hansemanns hiergegen nicht sehr beweisend sind. Denn die Annahme, dass Stroebes Beobachtungen auf Kunstprodukten beruhen, muss eigentlich schon deswegen ausgeschlossen werden, weil gerade Stroebe die Bedingungen, unter denen er die Asymmetrie von Mitosen anerkennt, eher enger gezogen hat, als Hansemann. — Sonstige Unregelmässigkeiten in den Kernteilungen kommen bei Carcinomen ebenso, wie in anderen rasch wachsenden Neubildungen, mehr oder weniger reichlich vor; so vor allem die hyperchromatischen Teilungen (Klebs (27), Stroebe, Hansemann, Hauser, Schütz (45) u. a.) Abortivformen, Versprengung von Chromosomen. Auch Veränderungen der Centrosomen werden von Hansemann geschildert. — Was die Lage, Grösse und die Anzahl der Mitosen anbetrifft, so hat Schütz betont, dass sie sich am reichlichsten in den periphersten Schichten der Alveolen, dicht an den Blutgefässen des Stromas vorfinden; die Grösse der Kerne und Mitosen soll sehr viel bedeutender sein, als die der normalen Zellen (4—10 μ normal; in Carcinomen 12—60 μ) und endlich soll die Massenhaftigkeit der Mitosen sogar in zweifelhaften Fällen von diagnostischer Bedeutung sein. Wenn auch im allgemeinen anerkannt wird, dass die Anzahl der Mitosen in Übereinstimmung mit der Wachstumsgeschwindigkeit steht (Seslawin (46), Hauser, Stroebe), so bemerkt doch Stroebe mit Recht, dass eine Verwertung der Zahl der Mitosen für diagnostische Zwecke nicht möglich ist, da auch in gutartigen Neubildungen oder normalen Geweben reichlichst Mitosen vorkommen können und Benecke weist auf die Reichlichkeit der Mitosen in kurz nach der Menstruation ausgeschabter Uterusschleimhaut hin. Auch die Lage der Mitosen zeigt nach Stroebe, dem ich durchaus zustimmen muss, keine Gesetzmässigkeit, vielmehr liegen sie oft zerstreut im Carcinom; wenn sie vielleicht öfter und reichlicher in den peripheren Partieen (des ganzen Tumors) angetroffen werden, so liegt das daran, dass meist im Centrum die Zerfallserscheinungen zuerst auftreten. — Auch die ungeheure von Schütz angegebene Grösse der Kerne und Mitosen ist kein regelmässiger Befund, da man namentlich in noch wenig degenerierten Krebsen, sehr kleine Kerne und Mitosen finden kann und sie sind nicht charakteristisch für das Carcinom, da sie auch in Sarkomen in gleicher Grösse vorkommen.

Von sonstigen abweichenden Mitosen seien noch die Beobachtungen von Vitalis Müller (36) erwähnt, welcher eine ganz bestimmte Störung des Verlaufs der Mitose und zwar der Metaphase auffand; der Übergang vom Monaster zum Diaster vollzieht sich vollkommen fehlerhaft; während normalerweise nach der äquatorialen Umordnung der Schleifen durch gleichmässige und gleichzeitige Kontraktion der Spindelfasern die Chromosomenmassen in zwei symmetrischen Gruppen nach den Polen zu rücken, kann in Carcinomen gar nicht so selten beobachtet werden, wie die Chromosomen in mehreren Schüben nach einander zu den Polen gezogen werden. Es ist möglich, dass auf diese Weise auch asymmetrische Mitosen entstehen, und wohl sicher, dass ein Teil der Mitosen mit versprengten Chromosomen hierher gehört. — Was die hyperchromatischen Kerne und Kernteilungen anbetrifft, so fasst Stroebe, wie bereits bei den Sarkomen auseinandergesetzt, sie als Degenerationserscheinungen auf und führt besonders ihr gruppenförmiges Vorkommen mit gleichzeitiger Leukocytenansammlung als Beweis dafür an; ebenso verwertet er dafür die Beobachtungen über das Auftreten lancettförmiger Chromatinkörperchen innerhalb und ausserhalb der Kerne (mitunter in Vakuolen), an deren Auftreten der Untergang des Kernes regelmässig anzuschliessen scheint. Auch die Formen der indirekten Fragmentierung und direkten Segmentation, die schon von Arnold und seinen Schülern erhoben waren und von Stroebe, Vitalis Müller u. a. ebenfalls beschrieben sind, gehören wenigstens zum Teil in das Gebiet der Zelldegeneration, speziell der Karyorhexis, welche nach meiner Meinung überhaupt eine sehr grosse Rolle in den meisten Krebsen spielt. Auf die Einzelheiten soll hier aber nicht eingegangen werden, da bei der Besprechung der Carcinomsporozoen noch darauf verwiesen wird. — Von den Kernkörperchen der Krebszellen ist vor allem anzugeben, dass sie sich in ganz frischen Zellen wenig von den normalen Zellen unterscheiden; sie können sowohl einfach wie doppelt, ja mehrfach vorhanden sein. Ihre Tinktionsfähigkeit ist sehr ausgesprochen, nicht immer abweichend von der der Kerne, aber nicht selten doch so, dass sie begierig saure Anilinfarbstoffe aufnehmen. Frühzeitig kommt es in ihnen zu regressiven Veränderungen, wohin auch das Auftreten von sehr stark lichtbrechenden Körnchen (Nukleololi), welche Schütz beschreibt, gehört. — Sehr häufig findet man in allen Arten von Carcinomen mehrkernige Zellen bis zu echten Riesenzellen. Nach Cornil (13) können sie durch multipolare Teilungen entstehen, während Stroebe, zwar hie und da mehrere Mitosen in ihnen fand, aber auch eine Entstehung durch indirekte Fragmentierung annimmt. Auf die Erscheinungen der Zellinvagination und endogenen Zellbildung, welche namentlich in den Krebsen der mit geschichteten Epithelien ausgekleideten Organe eine Rolle spielen und zur Bildung der „Epithelperlen“ führen,

sei hier nur kurz hingewiesen; nach Cornil kommt die Bildung derselben auch dadurch zu stande, dass sich die durch Mitose vergrösserten Zellen um die übrigen legen und sie komprimieren. — Über Bewegungserscheinungen an Carcinomzellen liegen ebenfalls einige Angaben vor. Schon Virchow hatte an Enchondromen, Carmalt (Virchows Arch. Bd. 55, S. 486), Waldeyer und Weigert an Carcinomen langsame und träge Bewegungen beobachtet. Neuerdings berichten auch L. Pfeiffer (41) und Adamkiewicz über solche beweglichen Carcinomzellen und sehen darin einen Beweis, dass die Carcinomzellen selbst parasitäre Gebilde sind. Hansemann hat in einem Carcinom von der Mamma einer Hündin auf dem heizbaren Objekttisch an einigen grossen Zellen deutlich langsame Bewegungen wahrgenommen, die jedoch nur in einer Gestaltsveränderung, nicht in Ortsbewegung bestanden. Hansemann trifft jedenfalls das Richtige, wenn er hierin nichts spezifisches für die Carcinomzellen sieht, da bekanntermassen die gleiche Eigenschaft allen jugendlichen Zellen zukommt. — Bevor wir uns jetzt zu dem Krebsstroma wenden, müssen wir noch einer Erscheinung gedenken, die zwar vom Krebsstroma ausgeht, sich aber innerhalb des Krebsparenchyms abspielt, der Leukocyteneinwanderung. Nächst Klebs hat ihr vor allem Stroebe Aufmerksamkeit geschenkt. Bei einer grossen Anzahl von Carcinomen beobachtete Stroebe, wie schon Klebs vorher beschrieben, in den epithelialen Zellen Leukocyten eingeschlossen, die mehr oder weniger ausgeprägt die Erscheinungen des Zerfalles darboten. Sie lagen von einem hellen Hof umgeben in einer Art Vakuole, ihr Protoplasma war weit heller als die der Geschwulstzelle, oft auch bereits ganz mit demselben verschmolzen; die Kerne zeigten die bekannte fragmentierte Form; oft waren auch nur noch Trümmer in Form von homogenen Tropfen und Schollen vorhanden oder es war sogar die färbbare Substanz bis auf Reste feiner Körnchen ganz geschwunden; selbst das Vorkommen von Vakuolen im Leibe der Geschwulstzellen möchte Stroebe mit Nikikoroff auf Einwanderung und nachträgliche Verdauung von Leukocyten zurückführen. Diese Befunde sind von vielen anderen Autoren, Schütz, Karg (25), Ribbert, L. Pfeiffer (der die Leukocyten für Amöben hält) bestätigt worden. Stroebe, der im übrigen die Klebssche Auffassung über die Bedeutung dieser Befunde mit Recht zurückweist, bezeichnet den ganzen Vorgang als Phagocytose und nimmt an, dass die Leukocyten zur Ernährung der Geschwulstzellen dienen. Ich möchte dem Ausdruck Phagocytose insofern widersprechen, als weder durch die Beobachtungen Nikikoroffs bei der Bildung des Granulationsgewebes, noch durch Stroebes Untersuchungen bewiesen ist, dass die Geschwulstzellen aktiv die Leukocyten aufnehmen und nicht vielmehr jene in sie hineinwandern. Es scheint mir letzteres aber deswegen

sehr viel wahrscheinlicher, weil auch bei den Carcinomen die weissen Blutzellen um so zahlreicher zwischen und in den Zellen gefunden werden, je stärker der Zerfall ist oder wenigstens regressive Veränderungen vorhanden sind. Es werden also auch hier positiv chemotaktische Stoffe sein, welche eine Auswanderung der Leukocyten und Einwanderung in die Zellen veranlassen, wie man es übrigens auch in einfachen Papillomen oder im Epithel von Geschwürsrändern finden kann; gerade deswegen, weil die anlockenden Stoffe, von den Epithelzellen selbst produziert werden, wandern dann die weissen Blutzellen auch in den Zellleib ein und es liegt umso weniger Grund vor, an eine aktive Beteiligung der Epithelzellen zu denken, weil man die Leukocyten auch in den ältesten Partieen antrifft, wo wir keine Berechtigung haben, eine phagocytäre Eigenschaft der Epithelzellen anzunehmen. Dass im übrigen die eingewanderten Leukocyten von den Epithelzellen verdaut und assimiliert werden können, halte ich für zweifellos, da die oben eingehend geschilderten morphologischen Veränderungen nicht gut eine andere Deutung erlauben und auch selbst in ihrem Stoffwechsel alterierte Zellen noch die Fähigkeit besitzen können, korpuskuläre Partikel aufzulösen. — Auf die übrigen in Carcinomen oft genug in grosser Menge vorkommenden Zelleinschlüsse wird erst bei dem Kapitel „parasitäre Ätiologie“ näher eingegangen werden.

Wenden wir uns jetzt zur Anatomie des Krebsstroma, so wäre hier in erster Linie eine Streitfrage von eminenter Wichtigkeit zu besprechen, ob nämlich das Krebsstroma überhaupt ein wichtiger Bestandteil der Carcinome ist oder ob es sich nicht nur um eine sekundäre Bildung handelt. Da wir jedoch auf diese Frage bei den Kapiteln Histogenese und Wesen des Carcinomes noch näher eingehen müssen, so sei sie hier nur gestreift. Virchow (51) hat bekanntlich dem Krebsstroma deswegen eine grosse Aufmerksamkeit geschenkt, weil er in den Bindegewebszellen desselben die Matrix des Carcinoms sah, aber auch späterhin misst er ihm die grösste Bedeutung bei, wenn er als Carcinome nur solche Neubildungen bezeichnet, „die in ihrer Basis alveoläre Einrichtungen mit einem Inhalt von heterologem Epithel zeigen.“ Auch Ribbert (42) muss naturgemäss dem Stroma eine prinzipielle Bedeutung zuerkennen, da er auch die Epithelwucherung durch eine Bindegewebswucherung verursacht ansieht. Ebenso sieht Klebs in der Stromabildung nichts sekundäres, sondern stellt die Bindegewebswucherung der Epithelwucherung ebenbürtig an die Seite, so dass nach seiner Auffassung die Carcinome „wenigstens in ihren entwickelten Formen eigentliche Mischgeschwülste bilden.“ Hauser legt dagegen auf die alveoläre Struktur und die Anwesenheit eines besonderen Gerüstes wenig Gewicht, da letzteres oft genug fehlen kann (Krebsstränge in Lymphbahnen, in glatter und quergestreifter Muskulatur); ist es vor-

handen, so handelt es sich um eine sekundäre Bildung, wie bei Fremdkörperwirkung. Auch Hanau ist der Meinung, dass eine bindegewebige Wucherung ausbleiben kann und dass namentlich bei sekundären Krebsen die Bindegewebsneubildung der epithelialen Wucherung nachfolgt; selbst die alveoläre Struktur kann nach seiner Meinung ohne aktive Betheiligung des Bindegewebes durch Umordnung des Epithels und Spaltenbildung entstehen. Einen gleichen Standpunkt vertritt Hansemann, wenn er angiebt, dass das Stroma in Krebsen durchaus nicht nur aus Bindegewebe besteht, sondern auch von Fettgewebe, glatter Muskulatur, Leberzellen etc. gebildet sein kann; so schildert er besonders, dass in Lymphdrüsen die Carcinomzellen oft in dem unveränderten und höchstens auseinandergedrängten Lymphdrüsenstroma, dem bekannten fein retikulierten Gewebe liegen. Stroebe steht Hausers Auffassung nahe, wenn er die Meinung äussert, dass eine in ein Gewebe eindringende bösartige Neubildung auf dasselbe einen Reiz ausübt, der einer Fremdkörperwirkung vergleichbar ist; so würde sich die entzündliche Gewebsneubildung erklären, die an der Peripherie von Carcinomen so häufig zu beobachten ist. Es mag hier genügen, diese verschiedenen Ansichten zu skizzieren und darauf aufmerksam zu machen, dass die Beobachtungen an metastatischen und primären Krebsen nicht völlig gleichwertig sind, dass es aber jedenfalls durch nicht wenig Beobachtungen gesichert erscheint, dass das Krebsstroma nicht aus neugebildetem Gewebe zu bestehen braucht, sondern von den Resten des Muttergewebes gebildet wird, in welches die epitheliale Wucherung eindringt. — Sehr häufig aber ist namentlich bei den primären Tumoren, oft genug aber auch in den Metastasen nachweisbar, dass ein besonderes Stroma vorhanden ist, welches aus neugebildetem Gewebe besteht. Über die Komponenten und die Art der Entstehung bestehen ebenfalls verschiedene Meinungen. Wenn man das ausgebildete Stroma betrachtet, wie es namentlich an der Grenze der Carcinome ausgebildet ist, so kann man darin mehrere Elemente unterscheiden, die allerdings nicht regelmässig vorhanden zu sein brauchen, 1. neugebildete Blutgefässe, 2. Granulationszellen, 3. Leukocyten, 4. Mastzellen, oder zum mindesten findet man die vier Arten von Zellen vor, welche Hansemann (22) erwähnt: langspindelige oder verästelte Zellen mit bläschenförmigen Kernen, unter denen solche mit granuliertem Protoplasma (Mastzellen) vorhanden sind — Bindegewebszellen; ferner abgeplattete Zellen mit bläschenförmigen Kernen und mehr oder weniger granulierten Protoplasma-Endothelien der Lymphspalten; kleine runde Zellen mit wenig Protoplasma und runden, stark färbbaren Kern-Lymphocyten oder junge Granulationszellen, 4. kleine, protoplasmaarme Zellen mit gelappten oder vielfachen Kernen-Leukocyten. Auch hierbei bleibt die einfachste Deutung die, dass man es mit einer Gewebswucherung zu thun hat, die der

Granulationsgewebsbildung analog ist. Das ist nun aber von Heidemann (24) einem Schüler Grawitzs bestritten worden, welcher zwar, soweit er eine objektive Beschreibung giebt, die gleichen Befunde notiert, wie die anderen Untersucher, aber in der Deutung erheblich abweicht. Die wie Leukocyten aussehenden Formen sind Abortivformen des erwachten Bindegewebes, was aus ihrer Lage innerhalb von Bindegewebsfasern mit Sicherheit hervorgehen soll; das eigentliche Krebsstroma soll durch das Wiedereinschlummern der eben erwachten Zellen entstehen. Das Erwachen der Bindegewebszellen wird aus der Vermehrung der Bindegewebskerne geschlossen, für die eine mitotische Wucherung nicht nachweisbar war. Es ist unnötig, hier nochmals auf die Verkehrtheit der ganzen Schlummerzellenlehre hinzuweisen, nachdem die speziellen Angaben Heidemanns eine ebenso gründliche, wie sachgemässe Widerlegung durch Hansemann erfahren haben. Dass man allerdings im Krebsstroma Mitosen gänzlich vermissen kann, hat bereits Cornil notiert. Aber schon Seslawin bemerkte, dass man zwar im Stroma langsam wachsender Krebse gar keine Mitosen findet, in rascher wachsenden dagegen sowohl in Bindegewebs- wie Endothelzellen. Auch Hauser hat in den Bindegewebszellen des Stromas Mitosen gefunden, allerdings sehr viel spärlicher, wie in den Epithelien (in einen Schnitt im Verhältnis von 500 : 8). Hansemann hat dann nicht nur ebenfalls gezeigt, dass auch im Krebsstroma Mitosen vorkommen — mitunter auch in nennenswerter Anzahl — sondern er hat auch nachgewiesen, warum oft so ausserordentlich spärlich Mitosen gefunden werden; er zeigt nämlich, dass 1. sich die viel kleineren Mitosen der Bindegewebszellen und Lymphocyten viel rascher (postmortal) verändern, wie die der Epithelzellen oder 2. überhaupt die Mitosen in bindegewebigen Wucherungen sehr viel rascher ablaufen, wie in epithelialen. so dass die Chancen noch Teilungsformen zu finden geringer sind. Weiter zeigte er, dass sich im Krebsstroma, ohne sogenannte kleinzellige Infiltration, nur Mitosen von Bindegewebs- und Endotheltypus finden, während bei vorhandener Infiltration auch die kleinen, für die lymphoiden Zellen charakteristischen Mitosen auftreten, eine Beobachtung, die mit Sicherheit gegen Heidemanns Angaben über den Übergang der aufgeweckten Bindegewebszellen in einkernige Leukocyten spricht. Was die besondere Art der im Krebsstroma auftretenden Leukocyten anbetrifft, welche übrigens, wie Stroebe richtig angiebt, auch in die Bindegewebszellen einwandern können, so gilt darüber im ganzen dasselbe, wie bei den Sarkomen ausgeführt wurde. Es kommen schliesslich alle Arten von Leukocyten vor, ein- und mehrkernige, mit acidophiler und basophiler Granulierung. Den grösseren derselben mit unregelmässiger Granulierung hat Unna wieder besondere Aufmerksamkeit geschenkt; in den verschiedenen Formen des

Hautkrebses sollen sie in verschiedener Weise „Plasmombildungen“ hervorbringen; in den papillären Krebsen nur in geringer Weise, in den retikulären stärker, in den einfach walzigen äusserst spärlich, im Ulcus rodens dagegen wieder stärker. Abgesehen davon, dass die Angaben Unnas vielfach sich nur auf die Untersuchung einiger weniger Fälle stützen und schon dadurch die von ihm beliebte Schematisierung an Wert verliert, kann man nur das zugestehen, dass sich in der Infiltrationszone, die sich in einzelnen Herden und Strängen im Krebsstroma oder an der Grenze des Krebses findet, verhältnismässig reichlich Plasmazellen vorfinden, wie das auch Jadasssohn und v. Marshalkó (33) angegeben. Von sonstigen im Carcinomstroma vorkommenden Gebilden sei hier nur noch erwähnt 1. der Befund Russelscher Fuchsinkörper und 2. mehrkernige Riesenzellen mit und ohne Randstellung der Kerne. Die Fuchsinkörper sind namentlich im Stroma von Magen-, Darm- und Pankreaskrebsen oft ausserordentlich reichlich und stellen grosse Klumpen und gebuckelte Zellen dar. Die Riesenzellen sind häufiger zu finden, als bisher angenommen wurde. Schon Stroebe erwähnte sie in einem Falle, später hat namentlich Ribbert (43), Krückmann (28) und Dunschmann (15) auf ihr Vorkommen zwischen Epithelien und im infiltrierten Bindegewebe hingewiesen. Sie sind, wie wenigstens aus allen bisherigen Angaben und meinen fortgesetzten Untersuchungen hervorgeht, besonders häufig in Plattenepithelcarcinomen der Haut und der Schleimhäute und sie haben entweder die Bedeutung von Fremdkörperriesenzellen, da man in ihnen verhornte Epithelien, Detritus, Cholesterintafeln etc. finden kann oder sie entsprechen den Riesenzellen, wie man sie in jedem gewöhnlichen Granulationsgewebe mehr oder weniger häufig findet. Sie liegen bald vereinzelt, bald in Haufen; mitunter in wenig gewuchertem Bindegewebe, häufiger in Infiltrationsherden, deren Form auch knötchenförmig sein kann. Es ist das ein Grund, weshalb Ribbert aus seinen Befunden auf echte Tuberkulose schliesst, eine Meinung, die bereits von Clement (10) bekämpft und von mir weiter unten noch näher besprochen werden wird. Was die Genese dieser Riesenzellen anbetrifft, so ist z. B. Krückmann geneigt, sie von Epithelien abzuleiten, was für die Fälle angehen mag, wo die Riesenzellen allerseits von Epithelien umschlossen angetroffen werden; in allen anderen Fällen bilden sie sich wohl aus Bindegewebs- oder Endothelzellen. Heidemanns Ansicht, dass Krebs- und Bindegewebszellen zu mehrkernigen Riesenzellen verschmelzen, sei hier nur der Kuriosität halber erwähnt. Alle vorstehenden Angaben gelten nicht nur für das eigentliche Krebsstroma — soweit es aus gewucherten Zellen besteht — sondern auch für die sogenannte zellige Infiltration, welche sich an der Basis vieler Carcinome an der Grenze zum Gesunden zu findet.

Dass von diesen. ein richtiges entzündliches Granulationsgewebe darstellenden Bildungen auch Zellen zwischen verlängerte Epithelzapfen einwandern und einwuchern, ist von Ribbert (42) neuerdings hervorgehoben worden; diese Beobachtungen werden in dem Kapitel über die Histogenese des Carcinoms ausführlicher berücksichtigt werden.

Während wir im obigen die anatomischen Verhältnisse geschildert haben, wie man sie aus der Untersuchung zahlreicher jüngerer Krebse abstrahieren kann, wird das Bild in mannigfacher Weise verändert durch die verschiedensten regressiven Metamorphosen, welche innerhalb der Krebse auftreten können. Diese Veränderungen greifen in erster Linie Platz an den Krebsepithelien, erstrecken sich schliesslich auf das Stroma oder es kommt auch vor, dass in erster Linie das Stroma ergriffen wird. Die an den Epithelien auftretenden Veränderungen gehören entweder in das Gebiet der bekannten fettigen, schleimigen und kolloiden Entartung sowie der Verhornung, oder in das Gebiet der Nekrose und Nekrobiose, wobei die Veränderungen sowohl an den Kernen, wie am Protoplasma in allmählicher Auflösung bestehen und daher zu sehr komplizierten Bildern Anlass geben, auf welche bei der Besprechung der „Carcinomprotozoen" näher eingegangen wird. Sieht man von diesen Veränderungen ab, die, soweit es den Kern anbetrifft, vielfach in das Gebiet der Karyorhexis fallen, so kann man wohl das Gesetz aufstellen, dass auch die Carcinomepithelien den gleichen Metamorphosen anheimfallen, welche für die Mutterzellen spezifisch sind. Die Ausdehnung und die Raschheit des Zerfalls ist abhängig 1. von der Schnelligkeit des Wachstums, 2. von der Entwickelung des Stromas und der in ihm verlaufenden Blutgefässe, 3. von dem Sitz des Carcinoms. Ist die Proliferation der Epithelien eine so mächtige, dass die Ausbildung des Stromas nicht gut Schritt halten kann, so wird leicht ein Missverhältnis eintreten zwischen Zellenbildung und ernährenden Gefässen und daher rasch der Zerfall eintreten; das Gleiche ist vorhanden, wenn auch bei langsamerem Wachstum der Epithelien doch nur spärlich Stroma neugebildet wird. Endlich werden diejenigen Carcinome, welche durch ihren Sitz sowohl mechanischen, wie chemischen Reizen permanent ausgesetzt sind, leichter zerfallen, wie solche die an geschützteren Stellen sitzen; die in Tumoren häufiger auftretenden Cirkulationsstörungen führen zu ödematöser Durchtränkung des Stromas, mucinöser-hyaliner Umwandlung derselben, zu Blutungen, Nekrosen. Auf diese Weise werden wohl auch die gröberen Zerfallserscheinungen hervorgebracht, die wohl nie ohne Mitwirkung von Mikroorganismen verlaufen. Sowohl der jauchige Zerfall, wie die eitrige Einschmelzung von Carcinomknoten wird durch Mikroorganismen oder deren Toxine hervorgebracht, nachdem ihnen durch mechanische, wenn auch oft geringfügige Läsionen, einerseits eine Ein-

gangspforte eröffnet, andererseits der Boden zur Vermehrung geebnet ist. So erklärt es sich, dass die im Magendarmtraktus sitzenden Carcinome frühzeitig und geradezu regelmässig ulcerieren und verjauchen; und so sind wohl auch diejenigen Angaben zu deuten, die über den Befund von Mikroorganismen (meistens Staphylokokken und Streptokokken) in noch nicht ulcerierten Krebsen berichten; namentlich in Mammakrebsen kommt es nicht so selten vor, dass von der Mammilla aus, ohne dass irgend welche nachweisbare Läsion des Epithels besteht, Mikroben in tiefere Partieen des Carcinoms einwandern; wie ja auch erysipelatöse Entzündungen in verschiedenen Carcinomen beobachtet sind. Spezifische Mikroorganismen scheinen nur selten in Carcinomknoten einzuwandern. Wenn auch Combination zwischen Tuberkulose und Carcinom nicht so ganz selten vorkommt, so ist es doch sehr selten, dass ein schon bestehender Krebs erst nachträglich mit Tuberkelbacillen infiziert wird. Baumgarten (7) fasst z. B. den von ihm beschriebenen Fall von „Kehlkopfcarcinom kombiniert mit den histologischen Erscheinungen der Tuberkulose" als ein Unikum auf, indem er eine besonders innige Durchflechtung von krebsigem und tuberkulösem Gewebe schildert, wie sie allerdings in den früher beschriebenen Fällen von Friedländer und Köster, wo nur im Stroma vereinzelt Tuberkel gefunden wurden, nicht vorhanden war. Als weitere Fälle von sicherer tuberkulöser Infektion eines Carcinoms darf man wohl den Fall von Cordua (11) rechnen, wo die tuberkulöse Infektion eines Ösophaguskrebses von den Lymphbahnen her stattfand; wahrscheinlich sind auch die Fälle von K. Zenker (54) — Befund von Tuberkeln und Tuberkelbacillen in einem Larynx- und Ösophaguskrebs — hierher zu rechnen. Sonst zeigen aber namentlich die früheren Angaben von Lubarsch (29), welcher öfter Tuberkel bis dicht an metastatische Carcinomknoten herantreten sah, dass eine gewisse Immunität des Carcinomgewebes gegenüber den Tuberkelbacillen zu bestehen scheint.

Sonstige Degenerationen kommen, wie erwähnt, oft genug am Parenchym und Stroma vor, worauf hier nicht näher eingegangen werden soll, da neuere Mitteilungen nicht vorliegen. Nur der hyalinen Degeneration, die man im Stroma der verschiedensten Krebse nicht selten in geringem Grade findet, sei hier gedacht, weil dann, wenn sie in ausgedehntem Masse vorhanden ist, eigentümliche cylindromähnliche Bilder entstehen. So hat M. B. Schmidt (44) in 2 Krebsknoten an der Ohrmuschel einer 76jähr. Frau mit dem Oberflächenepithel zusammenhängende, in Lymphspalten vordringende, plexiform angeordnete Carcinomstränge gefunden, die von einer Zone hyaliner Bindegewebsfasern umgeben waren; stellenweise erschienen auch Krebszellen hyalin entartet und mit dem bindegewebigen Hyalin verschmolzen. Lubarsch hat 2 Fälle von Carcinomen des Ileum mitgeteilt,

in denen augedehnte hyaline Entartung sowohl an dem bindegewebigen Stroma, wie den Carcinom-Zellen und Kapillaren und Arterien vorhanden war und vielfach netzartig durchbrochene Zellzüge entstanden waren; in einem Falle handelte es sich nur um eine lokale Degeneration, bewirkt durch Kompression des Bindegewebes durch die Krebsstränge; ein anderer Fall, wo daneben ausgebreitete Tuberkulose bestand und auch in der Muscularis des Darmes, sowie an den Kapillaren der Milz, Niere und Leber hyaline Entartung sich fand, musste man dagegen die Veränderungen als Teilerscheinung einer hyalin-amyloiden Entartung auffassen. Ob richtige amyloide Entartung in Carcinomen vorkommt, ist zweifelhaft, einen sicheren Fall habe ich wenigstens in der Litteratur nicht auffinden können. — Die eben erwähnten Tumoren mit ausgesprochener hyaliner Entartung des Stromas und Bildung hyaliner Kugeln im Innern kann man nach dem Vorschlag von Ziegler und Lubarsch als Carcinoma cylindromatosum bezeichnen. — Auch Verkalkungen kommen nicht selten in Krebsen vor; mitunter sind sie nur in geringem Masse ausgeprägt und finden sich ausschliesslich im Stroma im Anschluss an hyaline Entartung bei älteren Leuten, wie das auch in dem oben erwähnten Fall von M. B. Schmidt der Fall war. Nicht selten können sie aber in erheblicher Weise vorhanden sein, so dass sie bereits als kleine sandige Körner beim Betasten der Neubildung auffallen. Es handelt sich dann um eine besondere Art der Verkalkung, bei der es zur Bildung konzentrisch geschichteter Kugeln, richtiger Corpora flava gekommen ist. Schon Langhans hatte solche Körner in einem Lungencarcinom gefunden, Ackermann und Aoyama[1] (2) in Mammakrebsen; häufiger sind sie aber in papillären Kystomen und Carcinomen des Eierstockes von Flaischlen, Marchand (34) u. a. gesehen worden, so dass Birch-Hirschfeld (7) schon von Psammo-Carcinomen des Ovarium spricht. Ich habe sie gar nicht so selten in Mammakrebsen, Eierstock-Carcinomen und einmal auch in einem Uteruskrebs gefunden; Neugebauer (37) hat ebenfalls ein psammöses Carcinom der Mamma beschrieben und dabei allerdings fälschlich angegeben, dass bisher echte Psammo-Carcinome nur am Ovarium beschrieben wären. Pfannenstiel (39) hat sich überhaupt gegen die Bezeichnung Psammo-Carcinom gewendet, da das Vorkommen von Psammomkugeln in Carcinomen keineswegs etwas Charakteristisches wäre. Er hat wohl in soweit recht, als man Psammomkugeln auch in durchaus gutartigen Neubildungen finden kann und selbst bei Vorkommen von reichlichen Psammomkugeln nicht allein deswegen die Diagnose auf Carcinom stellen darf.

---

[1]) Aoyama hat zwar nicht ausdrücklich angegeben, dass die geschichteten Körper verkalkt waren, es scheint mir das aber schon daraus hervorzugehen, dass sie bei Färbung mit Hämatoxylin rötlich blau gefärbte Körner enthielten, d. h. Körner, die ebenso reagieren, wie Kalkbröckel.

Anderseits ist es auffallend, dass sie bis jetzt ausschliesslich in Carcinomen der weiblichen Geschlechtsorgane beobachtet sind; auch können sie in so enormer Menge, besonders auch in den Metastasen auftreten, dass ihre Entstehung auf besondere Lebensverhältnisse der Zellen hindeutet und daher die Aufstellung einer Gattung Psammocarcinom durchaus berechtigt erscheint. Die Bildung der Kugeln, welche sowohl im Stroma, wie mitten in den Krebszellennestern erfolgt, findet auf drei Arten statt: 1. durch Zelldegeneration, indem sich mehrere Zellen schichtweise um einanderlagern und die centralen Partieen nach hyaliner Umwandlung des Protoplasmas zuerst verkalken. (Bildung nach Art der Epithelperlen.) 2. Bildung aus hyalinen, aus dem Protoplasma abgeschiedenen Kugeln. 3. Bildung aus Gefässen im Stroma. — Eine besondere Art von Verkalkung findet man als sehr seltenes Vorkommnis in Kankroiden. Es handelt sich um die sogenannten verkalkten Epitheliome, die von vielen Autoren [Virchow, Lücke (31), Klebs (26), Ziegler (55)] zu den Atheromen, von anderen zu den Dermoidcysten (Chiari) (7) und von den Franzosen (Malherbe (32), Chenantais) (7) zu den Talgdrüsenepitheliomen gerechnet werden. v. Noorden (8) hat sich jedoch für ihre carcinomatöse Natur ausgesprochen und ebenso ist F. Denecke in seiner unter Orths Leitung gemachten Arbeit zu dem Resultate gekommen, „dass wir es zunächst ganz unzweifelhaft mit Tumoren zu thun haben, die im Anfang ihrer Entwickelung das typische Bild eines Kankroids zeigen, das allerdings im weiteren Verlauf immer undeutlicher wird.“ Wenn man nach den Abbildungen und Auseinandersetzungen v. Noordens und Deneckes diesen Standpunkt auch teilen muss, so bleibt doch immer noch die Ausdehnung der Verkalkung und vor allem die Verknöcherung des Bindegewebes unerklärt und weist auf eine Besonderheit dieser Neubildungen hin; Verkalkung von Hornperlen habe ich in Kankroiden gar nicht so sehr selten gesehen; das bietet auch allgemein pathologisch nichts Besonderes dar. Die grosse Ausdehnung der Verkalkung und die Verknöcherung sind aber etwas derartig Abweichendes, dass man auch nach den beiden eben besprochenen Arbeiten die Frage noch nicht als gelöst betrachten kann. Es muss die Möglichkeit offen gelassen werden, dass wenigstens die Verknöcherung auf eine embryonale Keimesverirrung zu beziehen ist.

Was endlich die anatomische Einteilung der Carcinome anbetrifft, so werden sie teils nach der Epithelform, teils nach dem Verhältnis von Stroma und Geschwulstparenchym, teils nach auffallenden innerhalb der Krebszelle oder des Stromas gelegenen Substanzen eingeteilt. So unterscheidet Ziegler 1. das Plattenepithelcarcinom, 2. das Cylinderepithelcarcinom, 3. das Carcinoma medullare, 4. das Carcinoma simpl., 5. Carcinoma skirrhos., 6. Carcinoma gelatinos., 7. Carcinoma myxomatodes, 8. Car-

cinoma cylindromatos, 9. Carcinoma gigantocellulare, 10. Melanocarcinoma. – Hauser hat für die Carcinome des Magendarmtraktus eine Einteilung vorgenommen, die mir vom logischen und principiellen Standpunkt aus geeignet erscheint, in dem er die einzelnen Formen in drei Hauptgruppen einteilt, je nachdem der drüsenförmige Charakter gewahrt ist oder nicht, er unterscheidet somit drei Arten: 1. Carcinoma cylindroepitheliale adenomatosum, 2. Carcinoma cylindroepitheliale solidum, 3. Mischformen; den übrigen Besonderheiten wird er dann durch eine adjektivische Bezeichnung (simplex, medullare, skirrhos. etc.) gerecht. Man könnte im Anschluss an Hauser eine allgemeine Einteilung der Carcinome in dem Sinne vornehmen, dass man unterscheidet: 1. das Deckepithelcarcinom, a) Plattenepithelkrebs, b) Cylinderepithelkrebs (selten); 2. das Drüsenepithelcarcinom, a) mit gewahrtem Drüsentypus (adenomatos.), b) Carcinoma solidum, c) Mischformen. Im übrigen würden dann die besonderen Eigenschaften der Krebse adjektivisch ausgedrückt werden können.

2. Histogenese des Carcinoms.

Litteratur.

1. Bard, La spécificité cellulaire et ses principales conséquences. Semaine médical. Bd. 14. Nr. 15. 1894.
2. Crooke, A case of primary carcinoma of the liver. Transact. med. Soc. of London. Bd. 39. 1889.
3. Ehrlich, W., Über das primäre Bronchial- und Lungencarcinom. Inaug.-Diss. Marburg 1891.
4. Gebhard, Über die vom Oberflächenepithel ausgehenden Carcinomformen des Uteruskörpers, sowie über den Hornkrebs des Cav. uteri. Zeitschr. f. Geburtsh. Bd. XXIV. S. 1.
5. Geissler, Beitr. z. Frage d. prim. Knochenkrebse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 45. S. 704.
6. Grünwald, Ein Fall von primärem Pflasterepithelkrebs der Lunge. Münch. med. Wochenschr. 1889. Nr. 32 u. 33.
7. Hanau, Erfolgreiche Übertragung von Carcinom etc. Fortschr. d. Med. Bd. 7.
8. Hansemann, Über asymmetrische Zellteilungen in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. Virch. Arch. Bd. 119. S. 299 und Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.) Heft 3 u. 4. 1890.
9. Derselbe, Über pathol. Mitosen. Virch. Arch. Bd. 123.
10. Derselbe, Studien über die Spezifizität, den Altruismus, etc. Berlin 1893.
11. Derselbe, Über die Spezifizität der Zellteilung. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 43. S. 244.
12. Hauser, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.
13. Derselbe, Zur Histogenese des Krebses. Virch. Arch. Bd. 138. S. 482.
14. Derselbe, Über Polyposis adenomatosa und deren Beziehungen zur Krebsentwickelung. Deutsch. Arch. f, klin. Med. Bd. 55. S. 429.
15. Siegenbeeck van Heukelomm, Das Adeno-Carcinom der Leber mit Cirrhose. Ziegl. Beiträge. Bd. 16. S. 341.

16. Israel, O., Über die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berlin. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 29.
17. Jurka, Über einen Fall von Carcinom des äusseren Gehörganges. Inaug.-Dissert. Halle 1891.
18. Klebs, Allgem. Pathologie. Bd. II.
19. Köster, Die Entwickelung der Carcinome und Sarkome. Würzburg 1889.
20. Lubarsch, Über den primären Krebs des Ileum. Virch. Arch. Bd. 111. S. 280.
21. Derselbe, Neueres zur Histogenese und Ätiologie des Carcinoms. Sitzungsber. der naturforschenden Gesellsch. zu Rostock. 1894.
22. Marshall, J., The Morton Lecture on cancer and cancerous diseases. Lancet II. 21. Nov. 1889.
23. Ohloff, Über Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut der Gallenblase und Trachea. Dissert. Greifswald 1891.
24. Piering, Über einen Fall von atypischer Carcinombildung im Uterus. Zeitschr. f. Heilkunde. 1887.
25. Ribbert, Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 135. S. 433.
26. Derselbe, Weitere Beobachtungen über die Histogenese des Carcinoms. Ctbl. für allgem. Pathologie. Bd. V. S. 697.
27. Derselbe, Über die Entstehung der Geschwülste. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 1—34.
28. Derselbe, Über die Histogenese und das Wachstum des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 141. S. 153.
29. Siegel, Zur Kenntnis des primären Pflasterepithelkrebses der Lunge. Inaug.-Diss. München 1889.
30. Siegert, Zur Histogenese des primären Lungenkrebses. Virch. Arch. Bd. 134. S. 287.
31. Thiersch, Der Epithelkrebs namentl. der äusseren Haut. 1865.
32. Virchow, Die Entwickelung des Krebses. Virch. Arch. Bd. 1.
33. Derselbe, Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 111.
34. Waldeyer, Die Entwickelung der Carcinome. Virch. Arch. Bd. 41 u. 55, sowie Volkmanns Vortr. Nr. 33.
35. Zahn, Beiträge zur Histogenese der Carcinome. Virch. Arch. Bd. 117.
36. Zenker, H., Der prim. Krebs der Gallenblase und seine Beziehung zu Gallensteinen und Gallenblasennarben. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. S. 159.

Seitdem die von Virchow (32) vertretene Auffassung, dass die Epithelien der Carcinome durch eine metaplastische Entwickelung aus Bindegewebszellen entstehen, durch die Untersuchungen von Thiersch (31) und Waldeyer (34) erschüttert war und auch die Köstersche (19) Hypothese von der Abstammung der Carcinomepithelien von Lymphgefässendothelien durch zahlreiche Nachuntersuchungen widerlegt erschien, gewann es eine Zeitlang den Anschein, als ob die Streitfrage mit Sicherheit zu Gunsten der Thiersch-Waldeyerschen Lehre erledigt sei. Dazu trugen vor allem die neueren entwickelungsgeschichtlichen Erfahrungen bei und die sich immer mehr entwickelnde Lehre von der Spezifizität der Zellen und der legitimen Succession derselben, welche ihren Höhepunkt erreichte in den von Bard (1) und Hansemann (8—11) vorgetragenen Auffassungen, die eine Metaplasie ausgebildeter Zellen nur in den engsten Grenzen zulassen. Trotzdem hat die alte Virchowsche Auffassung bis

in die neueste Zeit Anhänger behalten und Virchow (33) selbst, hat es zum mindesten für unentschieden erklärt, welche Auffassung die berechtigtere sei. — Wenn wir kurz noch diejenigen Gründe zusammentragen wollen, welche gegen die Virchowsche Auffassung sprechen, so sind es folgende. 1. Beweisen in der That alle Beobachtungen, dass im Laufe der Entwickelung alle Körpergewebe eine immer ausgeprägtere Spezifizität erlangen. Bard teilt sogar die einzelnen Gewebe in Familien, Arten und Species ein, die er ebenso scharf von einander scheiden will, wie die verschiedenen Arten und Familien im Tier- und Pflanzenreich; für ihre Ausbildung ist allein erbliche Übertragung entscheidend, nicht mechanische Momente; er vertritt deswegen auch die Auffassung, dass alle Zellen ihre spezifische Tumoren bilden, in welchen je nach dem Grade der Bösartigkeit die betreffende Zellform vom frühesten fötalen bis zu den höchst ausgebildeten Formen gefunden wird. Indem er als das Wesen der Geschwulstbildungen die mehr oder weniger schrankenlose Wucherung der spezifischen Zellen betrachtet, bezeichnet er auch die Leukämie als Carcinom der Leukocyten („cancer propre du sang"). Bard geht sicherlich in seinen Ausführungen über die Zellspezifizität zu weit, indem er die einzelnen Zellen für durchaus starre Arten hält; es ist vielmehr wahrscheinlich, dass es mit den Zellarten der einzelnen Individuen sich ähnlich verhält, wie mit den ausgebildeten Tieren selbst. Unter den ausgebildeten Tierarten sind Übergänge namentlich durch künstliche Eingriffe und äussere Einflüsse nur in sehr beschränktem Masse zu erzielen und überhaupt nur möglich unter sehr verwandten Arten, während wir für die Ausbildung sämtlicher Tierspecies allmähliche Entwickelung von einer oder mehreren einfachen Stammformen aus annehmen müssen; ebenso verhält es sich mit den einzelnen Zellarten der Tiere; wenn sie auch sämtlich aus einer Zelle — der befruchteten Eizelle — hervorgehen, so sind doch dann, wenn sie ihre spezifische Ausbildung erlangt haben, Übergänge nur noch in den engsten Grenzen und nur unter nah verwandten Zellarten möglich; also auch in diesem Punkte scheint Häckels biogenetisches Grundgesetz genaueste Bestätigung zu finden. Diese Auffassung stimmt auch mit den Ausführungen Marshalls (22) überein, der ausführt, dass nach Ausbildung der drei Keimblätter eine metaplastische Umbildung ihrer Elemente nicht mehr stattfindet. Seine weiteren Vorschläge die bösartigen Neubildungen in Theliome und Sarkome einzuteilen, seien hier nur kurz erwähnt. Hansemann teilt den Bardschen Standpunkt nicht in jeder Beziehung, wenn er auch gleichfalls eine feine Spezifizität aller Zellen annimmt. Es ist sein Verdienst gewesen, in zahlreichen Arbeiten den Nachweis zu führen, dass diese Spezifizität auch einen morphologischen Ausdruck während der Teilung der Zellen findet. Niemals fanden sich Übergänge der Mitosen-

formen zwischen den einzelnen Geweben; auch gelang es nicht durch künstliche Eingriffe, eine Abweichung von der typischen Form der Mitosen zu erreichen. — 2. Nachdem zuerst Thiersch und dann Waldeyer für eine Reihe von Carcinomen den histologischen Nachweis erbrachten, dass der Übergang der Deckepithelien und Drüsenzellen in die Krebsschläuche direkt verfolgt werden kann, liegen seitdem für eine grosse Reihe von Carcinomen der einzelnen Organe die gleichen Nachweise vor. Durch äusserst sorgfältige Untersuchungen hat zunächst Hauser (12) den Nachweis erbracht, dass die Cylinderepithelkrebse des Magens und Dickdarms von den Deck- oder Drüsenepithelien ausgehen und dass alle Krebsnester in unmittelbarem Zusammenhang mit dem ersten Erkrankungsherd stehen, eine Art weit verbreiteter Netze bilden. Im Anfang erscheinen mehrfache, dicht aneinander liegende Erkrankungsherde, zwischen denen noch Gruppen normaler Drüsen vorhanden sein können; diese Herde entwickeln sich nicht gleichzeitig, sondern in Intervallen; mit dem Durchbruch der Membrana propria der Drüsen ist das Charakteristikum für den Krebs gegeben. Die Untersuchungen haben im wesentlichen Bestätigung gefunden durch Zahn (35), welcher zwar den direkten Übergang der Organepithelien in Krebsschläuche nicht auffand, aber doch bei einem kleinen Magenkrebs zu dem Ergebnis kam, dass er von den Drüsenepithelien ausging; auch Israel (16) untersuchte zwei beginnende Magenkrebse, in denen die epithelialen Elemente in lebhaftester Wucherung begriffen waren. Lubarsch (20) erbrachte den Nachweis, dass die primären Carcinome des Ileum von den Lieberkühnschen Drüsen ausgehen und demonstrierte den direkten Übergang von Drüsenschläuche in Krebsnester. Crooke (2) und Siegenbeck van Heukelomm (15) gelang es in primären Leberkrebsen, den Übergang von Leberzellen in Krebsnester nachzuweisen; Ehrlich (3) und Siegert (30) untersuchten Bronchial- und Lungenkrebse; ersterer leitet die Bronchialkrebse von den Schleimdrüsen der Bronchien, die Lungenkrebse von Alveolarepithel ab. Siegert unterscheidet zwei Formen von Lungenkrebsen; die einen, deren Typus cylinderepithelial ist, gehen von dem Epithel der Bronchiolen, die anderen von dem Alveolarepithel aus. Jurka (17) beschrieb ein Carcinom des äusseren Gehörganges, das aller Wahrscheinlichkeit nach von den Glandulae cerimunosae ausgegangen war. Zahn fand in einem sehr kleinen Carcinom der hinteren Muttermundeslippe bei einer 32jährigen Frau den Ausgang der Carcinomwucherung von den Deckepithelien. — Während die meisten neueren Autoren auf dem eben skizzierten Standpunkt stehen und die oben angeführten Beispiele wohl leicht vermehrt werden könnten, hat nur Klebs (18) eine besondere Meinnng vertreten, indem er zwar die Entwickelung der ersten Krebselemente aus den Epi-

thelien für bewiesen erachtet, aber annimmt, dass beim weiteren Wachstum sich auch andere — mesodermale Zellen — an der Wucherung beteiligen können und sich metaplastisch in Carcinomzellen umwandeln. (Näheres darüber weiter unten.) 3. Eine wesentliche Stütze für die Thiersch-Waldeyersche Theorie liegt in dem oben näher geschilderten morphologischen und biologischen Verhalten der Krebszellen; in ihrer oft bis in die kleinsten Verhältnisse vorhandenen Übereinstimmung mit den Mutterepithelien. Dass sich Bindegewebszellen in epithelähnliche Zellen umwandeln können, kann nicht bestritten werden, da bekanntermassen die sogenannten epithelioiden Zellen, welche jungen, noch wenig differenzierten Epithelien sehr ähnlich sehen, von Bindegewebszellen abstammen. Aber die Umwandlung in verhornende Stachel- und Riffelepithelien und verschleimende Cylinderepithelien ist nicht nur niemals demonstriert worden, sondern es bliebe auch völlig unverständlich, warum sich die Bindegewebszellen der Haut immer in Plattenepithelien, die des Magens und Darms dagegen immer in Cylinderepithelien verwandeln sollen; ganz abgesehen von der biologischen Unmöglichkeit, dass Abkömmlinge von Bindegewebszellen die Funktion von Pankreas- und Schilddrüsenepithelien ausüben könnten. — Gegenüber diesen Punkten könnte von den Anhängern der Virchowschen Lehre nur angeführt werden, dass mitunter doch auch von mit Cylinderepithel ausgekleideten Schleimhäuten Plattenepithelkrebse ausgehen. So haben Gebhard (4) und Piering (24) Pflasterepithelkrebse des Fundus uteri, Grünwald (6) und Siegel (29) verhornende Krebse der Lunge, und Ohloff (23) solche der Gallenblase beschrieben. Aber hier handelte es sich um eine vorhergegangene Epithelmetaplasie. Schon K. Friedländer (Fortschr. d. Med. Bd. II.) hatte in einer tuberkulösen Lungenkaverne ein altes Kankroid gefunden, das er von dem durch chronische Entzündung in Plattenepithel umgewandelten Bronchialepithel ableitete. Auch in den oben erwähnten Fällen lagen ähnliche Verhältnisse vor. Bei Piering hatte die 54jährige Frau lange an Uteruskatarrhen gelitten und das ganze Oberflächenepithel des Uterus war in Plattenepithel umgewandelt; ähnliches beobachtete Gebhard bei einer 68jährigen Frau. Am klarsten lagen die Verhältnisse in dem Falle von Ohloff, wo das Krebsepithel teils cylindrisch, teils abgeplattet war; hier zeigte auch die Wand der Gallenblase Plattenepithel, die Metaplasie war wahrscheinlich durch den Druck von Gallensteinen hervorgebracht, ähnlich wie H. Zenker (36) durch Kanülendruck bei Diphtherie in der Luftröhre eine Umwandlung des Cylinder- in Plattenepithel beobachtete. Er beschreibt auch einen Fall von Plattenepithelkrebs der Luftröhre und ferner einen ähnlichen Fall wie Ohloff. — Ebensowenig kann die Virchowsche Ansicht Stütze finden in den Beobachtungen über primäre

Knochenkrebse. Schon Waldeyer (34) hat die Meinung ausgesprochen, dass ein grosser Teil der angeblich primären Knochencarcinome Angiosarkome gewesen sind. Perls (Lehrbuch d. allgem. Pathol.) wies ferner darauf hin, dass mitunter die primären Krebse sehr geringfügig und die Knochenmetastasen gewaltig sein können, an der Hand eines Falles von scheinbar primärem Knochenkrebs, indem die genaue Sektion einen kleinen vernarbenden Magenkrebs ergab. Geissler (5) fand bei einem 42jährigen Patienten eine grosse Geschwulst an der Skapula, die sich nach der Exstirpation als ein Knochencarcinom ergab, für das ein primärer Herd nicht aufgefunden werden konnte; erst zwei Monate später, als der Patient wegen Hämaturie von neuem das Krankenhaus aufsuchte, wurde ein Blasentumor entdeckt, der mikroskopisch mit dem Knochentumor völlig übereinstimmte. Auch v. Recklinghausen hat selbst über Fälle berichtet, in denen bei geringfügigem primären Prostatakrebs ausgedehnte Knochenmetastasen vorhanden waren. — Endlich ist es auch nicht ausgeschlossen, dass wirklich mal primäre Knochenkrebse auftreten, die man dann von aberrierten Keimen ableiten muss. Ich selbst habe in Zürich einen solchen Fall seziert. Es handelte sich um einen gewaltigen, zuerst als Sarkom gedeuteten Tumor der Kreuzbeingegend; da aber schon vorher an einem excidierten Stück von mir die Diagnose auf zum Teil verschleimendes Cylinderepithelcarcinom gestellt war, konnte bei der Sektion auf das eifrigste nach einem primären Herde geforscht werden; obgleich die Sektion auf das vollständigste gemacht werden konnte, waren alle Versuche, einen primären Herd zu finden, vergeblich. Der Krebs hatte völlig das Aussehen eines Carcinoma cylindroepitheliale adenomatosum des Darms und man muss annehmen, dass bei der Entwicklung Teile des Urdarmes in das Medullarrohr gelangten und so hier die epithelialen Keime eingeschlossen wurden. — Man kann demnach wohl sagen, dass eine Übereinstimmung darüber herrscht, dass das Krebsparenchym sich von präexstierenden Epithelien aus entwickelt; dagegen ist in neuerer Zeit ein lebhafter Kampf darüber entbrannt, ob thatsächlich die Krebsbildung mit einer Wucherung der Epithelien beginnt. Ribbert (25—28) hat in einer Reihe von Arbeiten den Standpunkt zu begründen versucht, dass das Carcinom nicht durch aktives Vordringen des Epithels in die Tiefe zu stande kommt, sondern dadurch, dass die Bindegewebszellen in die Epithelzapfen hineinwuchern und hineinwachsen und die Zellen derselben auseinander drängen und isolieren. Von den so zwischen die Bestandteile des neugebildeten Bindegewebes gelangten Epithelzellen geht die eigentliche Krebsentwickelung aus, indem sie Alveolen bilden und strangförmig tiefer in das Bindegewebe hineinwandern.“ Ribbert gründet diese neue Lehre

auf Untersuchung von beginnenden Carcinomen, deren er bis jetzt fünf Lippenkrebse und je einen Krebs des Handrückens, des Penis, des äusseren Muttermundes und des Magens untersuchen konnte. Dabei kam er zu folgenden Ergebnissen: 1. Die Stelle, wo ein Carcinom beginnt, springt vor, und diese Erscheinung beruht auf einem progressiven Prozess des Bindegewebes, in dem sich durch lebhafte Neubildung von Zellen und Gefässen eine subepitheliale Schicht zellreichen Bindegewebes ausbildet. 2. Durch diese Wucherungsprozesse wird das Epithel gehoben und es entsteht somit eine für das Carcinom nicht charakteristische lokale Hypertrophie, indem das wuchernde Bindegewebe zu einer erheblichen, über das Doppelte und Dreifache hinausgehenden Verlängerung der Drüsen führt. 3. Hieran schliesst sich der prinzipiell wichtigste Vorgang an: das Eindringen des Bindegewebes in das Epithel, wodurch die Epithelien auseinandergedrängt und isoliert werden. — Ribbert glaubt, wie bereits oben auseinandergesetzt, dass durch diese Isolierung der Epithelzellen ihre grosse schrankenlose Wucherungskraft bewirkt wird, indem die Aufhebung der normalen Spannung zwischen den Zellen die latente Wucherungsfähigkeit frei macht. — Die Ribbertschen Ausführungen sind einer eingehenden Kritik bis jetzt nur von Hauser (13) und Lubarsch (21) unterzogen worden. Hauser hat folgende Punkte entgegengehalten: 1. Die schon von ihm selbst beschriebene Bildung eines subepithelialen Granulationsgewebes ist selbst nach den Ausführungen Ribberts keine konstante Erscheinung; sie findet sich in den Schleimhautkrebsen des Darmes nur in der soliden Form häufiger, kann aber sehr häufig fehlen. 2. Die gegenseitige Durchwachsung von Epithel und Bindegewebszellen, wie sie öfter beobachtet wird, kann ebenso gut auf eine Art primärer Metastasierung des Epithels zurückgeführt werden, welches in einzelnen Herden in das wuchernde Bindegewebe vordringt. 3. Die Annahme, dass die einfache Verlagerung normalen Epithels für sich allein zur Krebsentwickelung führen könne, steht im Widerspruch zu den normalen Gesetzen des Wachstums, wofür auch der durchaus gutartige Charakter der Balggeschwülste spricht, welche zweifellos von verlagerten Epithelien sich entwickeln. Lubarsch hebt zunächst hervor, dass die Ribbertsche Theorie insofern anziehend ist, als sie geeignet erscheinen kann, uns über die klinisch oft so deutlich hervortretenden Beziehungen zwischen entzündlicher Reizung und Krebsbildung aufzuklären. Aber gerade hierin liege auch ihre Schwäche, weil Ribbert selbst zugeben muss, dass nicht jede entzündliche Bindegewebswucherung zu Carcinom führt und er nicht angeben kann, welcher Art die Bindegewebsneubildung sein muss, um zur Krebsentwickelung zu führen. Warum wandelt sich z. B. nicht jede entzündliche Warze, nicht jedes spitze Condylom in ein Carcinom um, obgleich hier doch oft genug Wan-

derzellen zwischen die Epithelien hineindringen? Ferner kann nicht zugegeben werden, dass die entzündliche Bindegewebsneubildung überhaupt das Primäre ist; auffallend ist schon, dass oft die Ansammlung von Leukocyten bedeutend überwiegt und nur wenig Mitosen in Bindegewebszellen gefunden werden. Lubarsch hat auch selbst 2 beginnende Krebse des Penis und der Zunge untersuchen können und hierbei zwar eine enorme Wucherung der Epithelien — charakterisiert durch zahllose Mitosen — gefunden, aber das Eindringen des Bindegewebes in das Epithel nicht beobachtet, wie überhaupt die zellige Infiltration nur ausserordentlich gering war. Endlich meint er, dass selbst dann, wenn die Ribbertsche Theorie in den thatsächlichen Beobachtungen gesicherter wäre, sie uns die wesentlichen Erscheinungen der Carcinome, vor allem die Recidive nicht erklären könnte; wenn man selbst zugeben wollte, dass durch die Isolierung die Epithelien grössere Selbständigkeit erlangen, so bliebe es doch unverständlich, dass die Recidive oft erst nach Monaten und Jahren eintreten, sind noch isolierte Epithelien im Bindegewebe liegen geblieben, so müssten die Recidive nach Ribberts Theorie eigentlich unmittelbar an die Operation anschliessen, oder muss auch hier erst wieder eine entzündliche Neubildung dazu kommen, die das Epithel von neuem isoliert? Aber diese entzündliche Infiltration ist in kleinen Recidiven ebenso inkonstant, wie in den Primärherden. Ribbert (28) hat gegen Hausers Kritik — die von Lubarsch ist ihm unbekannt geblieben — folgendes eingewendet: 1. Dass es sich um ein aktives Eindringen von Bindegewebszellen zwischen die Epithelien und nicht um den umgekehrten Vorgang handelt, wird bewiesen a) durch die Analogie mit Lymphkörperchen und Chromatophoren; b) dadurch, dass am Epithel in den Anfangsstadien der Krebsentwickelung nur geringe aktive Vorgänge beobachtet werden können und es deswegen unwahrscheinlich wäre, dass plötzlich das Epithel in das Bindegewebe einwachsen solle; c) an den in das Bindegewebe metastasierten Epithelien bemerkt man zunächst keine lebhaften Vermehrungsprozesse, sondern öfter sogar Degenerationsvorgänge, die wohl dadurch bedingt sind, dass die abgetrennten Epithelien nicht immer gleich die erforderlichen Existenzbedingungen finden; d) am beweisendsten erscheinen ihm die Verhältnisse in dem beginnenden Magencarcinom, wo in einzelnen Abschnitten der hypertrophischen Mukosa die Drüsen in einzelne Bruchstücke zerlegt und die Epithelien einzeln oder gruppenweise durch und in das Bindegewebe versprengt werden; e) endlich hält er die Annahme einer primären Änderung des Epithelcharakters für eine unbewiesene Hypothese, während man bei seiner Auffassung mit anatomisch nachweisbaren und leicht begreiflichen Momenten[1]) zu rechnen hätte. 2. Wendet er

---

[1]) Von mir durch Druck hervorgehoben.

gegen die Angaben Hausers über die Inkonstanz der Bindegewebswucherung ein, dass man die Verhältnisse nicht an ausgebildeten Carcinomen auch nicht in der Peripherie der Knoten studieren, sondern einwandsfreie Bilder nur in „beginnenden“ Carcinomen erhalten kann. 3. Die Bilder von Hauser und vielen anderen, welche eine krebsige Umwandlung von Drüsen beweisen sollen, können auch dadurch erklärt werden, dass das sich allseitig ausbreitende Carcinom in Drüsen und Deckepithelzapfen hineinwächst, wofür Ribbert Beispiele aus einem Carcinom der Stirnhaut des Dickdarms und des Rektums anführt.

Wenn wir nochmals auf die Auseinandersetzungen Ribberts eingehen wollen, so sei folgendes bemerkt. ad 3. Es ist richtig, dass solche Bilder vorkommen, wie sie Ribbert abbildet, wo Krebsschläuche sekundär in Drüsen einwachsen. Es ist das übrigens ein Einwand, den schon v. Recklinghausen auf der Naturforscherversammlung in Strassburg gegen die Ableitung der Carcinomwucherung von Drüsenepithelien erhoben hat. Aber es ist kaum möglich, dass ein geschulter und aufmerksamer Beobachter, das Einwachsen von Krebsschläuchen in unveränderte Drüsen mit der krebsigen Entartung von Drüsen verwechseln kann. Die Bilder Hausers haben mit den Abbildungen Ribberts nicht die geringste Ähnlichkeit. ad 2. Hier wäre zunächst mit Recht die Frage aufzuwerfen, was ist ein „beginnendes“ Carcinom. Ob die vier ersten Lippenkrebse von Ribbert überhaupt Carcinome waren, könnte man beinahe bezweifeln, denn er spricht nur von „Verdickungen der Epidermis mit stärkerer Verhornung, unregelmässigen Verlängerungen und Formveränderungen der Epithelzapfen; und nachdem Ribberts Schüler Biedermann[1]) auch in Papillomen die gleiche Durchwachsung des Epithels durch Bindegewebe beschrieben hat, weiss man eigentlich nicht recht, worin der Unterschied zwischen Ribberts „beginnenden“ Carcinomen und solchen Papillomen besteht. Aber das ist, wenn man will, Nebensache, wenn auch gerade der subjektiven Deutung durch diese Beschränkung des Untersuchungsmaterials Thür und Thor geöffnet wird. In der That muss man ja zugeben, dass bei einem noch in der Ausbildung befindlichen Krebs die Verhältnisse klarer liegen werden, als in einem sehr stark ausgebildeten; trotzdem sehe ich nicht recht ein, warum es unmöglich sein soll, an den Rändern von grösseren Krebsen die Entwickelung zu studieren, vorausgesetzt, dass man Bilder erhält, wie sie Hauser so oft gefunden hat; d. h. dass immer mehr Drüsen in die Tiefe zu wachsen beginnen und krebsig entarten. Zum Überfluss verfüge ich, ausser den oben erwähnten Fällen von Zungen- und Penis-

[1]) Über einige papillär gebaute Tumoren der Haut (Papillome). Inaug.-Dissertat. 1895. Zürich.

carcinom, noch über einen Fall von beginnendem Carcinom des Dünndarms, wie er wohl bis jetzt noch kaum zur Beobachtung gelangt ist. Bei einem an perniciöser Anämie verstorbenen Manne fanden sich bei der Sektion im Ileum ziemlich dicht nebeneinander zwei kleine Knoten, von denen der grössere etwa kirschkern-, der kleinere knapp linsengross war; die Schleimhaut war vollkommen intakt, aber nicht gut verschieblich über den festen Tumoren. Beide Tumoren wurden vollständig in Serienschnitte zerlegt; und es ergab sich folgendes Bild. Im Bereiche der Tumoren fehlen die Zotten vollständig; Lieberkühnsche Drüsen sind nur ganz vereinzelt und meist nur an der Grenze zum Gesunden erhalten; fast überall unterscheiden sie sich nicht von den soliden Epithelzapfen, die bis dicht an die Muskulatur und im grösseren Tumor bis in sie hinein vorgedrungen sind, die Muscularis mucosae durchbrochen haben und sich auch in der Submukosa ausbreiten. An der Grenze zum Gesunden finden sich einige verlängerte Lieberkühnsche Drüsen, die mit einem soliden Krebszapfen zusammenhängen; das Stroma besteht teils aus Bindegewebszellen, teils aus den glatten Muskelzellen der Muscularis mucosae. Zellige Infiltration oder Bindegewebswucherung ist nirgends nachweisbar; das Stroma wird ausschliesslich von dem alten Gewebe gebildet. — Es ist wohl überflüssig, die Carcinomdiagnose noch ausführlicher zu begründen und es dürfte somit bewiesen sein, dass Carcinome, die weit kleiner sind, als sie Ribbert bis jetzt beschrieben, ohne Wucherung des Bindegewebes entstehen können. Überhaupt ist das Material Ribberts keineswegs einwandsfrei. So war z. B. das von ihm untersuchte kleine Zungencarcinom ulceriert und auch sein beginnendes Magencarcinom zeigte an der Oberfläche einen kleinen Defekt. Man hatte es also mit Krebsen zu thun, welche man zwar „beginnend“ nennen darf, in denen aber durch die Läsionen an der Oberfläche leicht sekundäre Veränderungen sich etablieren konnten. Wenn man schon an und für sich (vgl. oben S. 430 ff.) berechtigt ist, die mehr oder weniger starke Ausbildung des Krebsstromas auf Reizwirkungen zu beziehen, so liegt es auf der Hand, dass dort, wo äussere mechanische, chemische und bakterielle Reize hinzukommen, die entzündlichen Veränderungen um so stärker sein müssen. Deswegen erscheint das ganze Material von Ribbert nicht sehr günstig, weil er ausschliesslich Krebse untersucht hat, die an Stellen lagen, wo auch ohne Defekt permanent mechanische und chemische Reize einwirken müssen; während das z. B. bei meinem kleinen Dünndarm- und Israels kirschkerngrossem Magenkrebs weniger in Betracht kommt. — ad 1. kann man wohl über die Punkte a und b hinweg gehen, weil sie ganz subjektiver Natur sind oder wenigstens als reine Analogien nichts beweisen können. Zu c sei bemerkt, dass Degenerationsvorgänge und proliferative Verände-

rungen so oft neben einander hergehen, dass auch dadurch nichts zu beweisen ist; bei d, Ribberts Hauptpunkt, kann ich nicht einsehen, warum eine Wucherung der Drüsen ausgeschlossen sein soll, wenn sie auch in Bruchstücke zerlegt sind; es kann sich eben um ein späteres Stadium handeln, wo nach Durchbrechung der Membrana propria die Epithelien vereinzelt oder in Zügen in das Bindegewebe vordringen; endlich ist es ja auch möglich, dass durch die sekundäre Bindegewebswucherung in Wucherung begriffene Drüsen zerteilt werden; dass das aber der primitive Vorgang ist, hat Ribbert durch seine Schilderung keinesfalls bewiesen. Dass er endlich unter 1) c. seine Auffassung als eine leicht begreifliche und anatomisch nachweisbare der hypothetischen Ansicht von der biologischen Änderung der Epithelzelle gegenüberstellt, scheint mir nur teilweise haltbar. Wenn man es auch als eine sichere Thatsache ansehen will, dass der Wachstumstrieb der Zellen nur durch ihre spezifischen Nachbarschaftsbeziehungen beschränkt wird, in denen die einzelnen Zellen durch ihre innige Verbindung mit einander stehen, so ist es doch unmöglich, die Schrankenlosigkeit der Wucherung dadurch zu erklären, dass die Zellen aus dem Verbande gelöst werden; denn sie werden doch, wenn auch vielleicht nicht in so vollendeter Weise, wieder mechanisch beschränkt durch die sie überall umgebenden Bindegewebszellen; es wäre also vielleicht verständlich, dass sie eine etwas verstärkte Wucherungsfähigkeit erlangen, aber eine schrankenlose nimmermehr; endlich müsste die Proliferationskraft um so mehr abnehmen je grössere Alveolen gebildet werden, indem hier wiederum Zellkomplexe geschaffen werden, in denen die Epithelzellen in ganz gleicher Weise mit einander in Verbindung stehen, also unter zum mindesten ähnlicher Spannung stehen. Ferner ist folgendes zu überlegen: am ausgeprägtesten findet man die von Ribbert geschilderten Verhältnisse beim Ulcus rodens, bei Lupuscarcinomen etc., bekanntlich Krebsen, die sehr lange stationär bleiben und nur ganz ausnahmsweise Metastasen machen; warum, wenn nach Ribberts Theorie alles auf die Abtrennung der Zellen ankommt? Warum werden nicht alle Papillome schliesslich Krebse? Warum entwickeln sich doch nur selten in Narben und Fistelgängen Carcinome? Alles Fragen, die mit Ribbert's Theorie wohl nur schwer zu lösen sind. Und endlich die Metastasenbildung? Wo ist irgend etwas davon beobachtet worden, dass transplantiertes normales Epithel schrankenlos wuchert? Man kann sehr wohl zugeben, dass eine primäre Veränderung des Epithels im Sinne von Hansemanns und Hausers Anaplasie morphologisch noch nicht genügend nachgewiesen ist und wird doch zu dem Resultat kommen müssen, dass Ribberts Theorie nicht haltbar, nicht bewiesen ist und leider sein dankenswerter Versuch, die Carcinomfrage zu vereinfachen, als verunglückt betrachtet werden muss. Nur

das eine scheint mir durch seine Untersuchungen sicher gestellt, dass der papilläre Bau von Carcinomen durch eine subepitheliale Bindegewebswucherung herbeigeführt werden kann, wie das übrigens schon von Thiersch und Hanau (7) angedeutet worden ist. Dafür scheinen mir auch die Fälle von Israel zu sprechen, der bei dem papillären Carcinom ausdrücklich starke, zellige Infiltration notierte, während er in dem mehr flachen Carcinom sie so gut wie völlig vermisste. — Auf die Anschauung Heidemanns, der die spezifische Ausbildung der Carcinome von dem Zustand der Schlummerzellen abhängig macht, hier nochmals näher einzugehen, halte ich für überflüssig; erwähnt sei nur, dass seine Ansicht in sofern der Ribbertschen ähnelt, als nach ihm nicht der Grad der Epithelerkrankung, sondern der Zustand des Bindegewebes massgebend ist für die Gutartigkeit, oder Bösartigkeit der Neubildung. — Nach allen diesen Auseinandersetzungen erscheint es wohl zweifellos, dass die Thiersch-Waldeyersche, durch Hausers Untersuchungen erweiterte Theorie von der Histogenese der Carcinome in nichts erschüttert aus den neuesten Kämpfen hervorgegangen ist.

3. Ätiologie der Carcinome.

Für die Ätiologie des Carcinoms sind so viel verschiedenartige Faktoren in Anspruch genommen worden, dass es auch hier zweckmässig erscheint eine Einteilung in mehrere Abschnitte vorzunehmen: α) die Bedeutung embryonal versprengter Keime für die Carcinombildung, β) Altersdisposition, erbliche Anlage etc, γ) die Reiztheorie, δ) parasitäre Ätiologie, η) allgemeine Disposition, ϑ) Umwandlung gutartiger Neubildungen in Carcinome.

α) Die Bedeutung embryonal versprengter Keime für die Carcinombildung.

Litteratur.

1. Beneke, Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom. Schmidts Jahrbücher. Bd. 234.
2. Gussenbauer, Ein Beitrag zur Kenntnis der branchiogenen Geschwülste. Beitr. zur Chirurg. Festschr. f. Billroth. S. 280. 1892.
3. Israel, O., Über die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berl. klin Wochenschr. 1890. Nr. 29.
4. Krukenberg, Über das gleichzeitige Vorkommen von Carcinom und Dermoidcyste in ein und demselben Ovarium. Arch. f. Gynäk. Bd. 30. Heft 2.
5. Kühn, Über primäres Pankreascarcinom im Kindesalter. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 24. Nr. 27. 1887.

Es herrscht zwar ziemlich allgemeine Übereinstimmung, dass die Cohnheimsche Theorie von allen Geschwülsten für die Carcinome am

wenigsten Geltung besitzt und Benecke (1) hat sie sogar schlechtweg als „einen geistreichen Irrtum" bezeichnet; in welchen Grenzen sie aber überhaupt bei den Carcinomen von Bedeutung ist, ist noch nicht genügend festgestellt. Die Angaben Cohnheims dass die Carcinome mit Vorliebe an den Ostien der Organe sitzen, wo kompliziertere Entwickelungsverhältnisse vorliegen und oft eine Epithelart in eine andere übergeht, kann kaum als genügende Stütze seiner Theorie angesehen werden und Israël (3) hat sogar die Meinung ausgesprochen, dass bei den Magenkrebsen der Beginn gar nicht am Pylorus zu sein pflegt, sondern erst beim weiteren Wachstum die Neubildung sich bis dorthin ausdehnt. Dass ferner die doch nicht so selten nachweisbaren Beziehungen zwischen chronischer Reizung und Krebsbildung eine gewisse Schwierigkeit für die Theorie darbieten, ist von den verschiedensten Seiten hervorgehoben worden Hauser, Klebs u. a.). Ebenso auch die Thatsache, dass der Krebs vornehmlich eine Erkrankung des mittleren und höheren Alters ist. Freilich kann man daraus, dass eine Neubildung erst in späterem Lebensalter manifest wird, noch nicht schliessen, dass sie nicht doch embryonal angelegt war; aber die Thatsache, dass Krebse im jugendlichen Alter doch zu den grossen Seltenheiten gehören, spricht dafür, dass eine kongenitale Anlage der Carcinome nur ausnahmsweise vorhanden ist. Positives wissen wir darüber überhaupt nur sehr wenig. Die Beobachtungen von Krukenberg (4), der einmal in einer Dermoidcyste die hautartigen Inseln carcinomatös entartet fand und aus der Litteratur noch 3 sichere ähnliche Fälle zusammenstellte, sind mehrdeutig, da die krebsige Entartung von Dermoidcysten eine Seltenheit ist und eben nicht anders beurteilt zu werden braucht, wie Krebsentwickelung vom normalen Epithel. Der von Kühn (5) beschriebene Fall eines Pankreascarcinoms bei einem 5/4 Jahr alten Kinde beweist ebenfalls nicht sicher, dass die Krankheitsanlage angeboren war, wie überhaupt kein sicherer Fall von angeborenem Epithelkrebs bis jetzt beobachtet ist [1]). Es bleiben dann nur noch die sogenannten branchiogenen Carcinome übrig und Carcinome, welche nach Bruns aus den Débris paradentaires Mallassez's hervorgehen sollen. Aber auch hier liegen die Verhältnisse noch keineswegs völlig klar. Gussenbauer (2) hat neuerdings acht Fälle von branchiogenen Carcinomen beschrieben und hervorgehoben, dass sie deswegen von embryonal aberrierten Keimen abgeleitet werden müssten, weil sie sich an Stellen vorfinden, wo sonst normalerweise kein Epithel vorhanden ist. Ob aber auch hier nicht vielleicht zuerst Kiemenfisteln oder Kiemengangscysten vorhanden waren, wäre noch zu

---

1) Der Fall von Friedreich (Virch. Arch. Bd. 36) von Metastase eines Leberkrebses auf den Fötus nimmt eine besondere Stellung ein.

entscheiden. Ausserdem mögen noch vereinzelt Fälle vorkommen, in denen ein Carcinom aus aberrierten Epithelien entsteht, wie z. B. mein oben berichteter Fall von primärem Knochenkrebs. A. Thierfelder hat auch die Ansicht ausgesprochen, dass manche Magenkrebse von aberrierten Pankreasläppchen ausgehen können, ohne allerdings über beweisendes Material zu verfügen. Nach meiner Meinung ist es auch denkbar, dass manche von vornherein sehr tiefgehende Krebse des Darms von aberrierten Lieberkühnschen Krypten ausgehen, nachdem Retterer nachgewiesen hat, dass die Lieberkühnschen Drüsen zunächst submukös gebildet werden und erst allmählich in die Höhe gehoben werden. Ich habe zweimal bei 2—3jährigen Kindern solche tief in der Submukosa gelegenen Lieberkühnschen Drüsen beobachtet. Aber, wenn man selbst diese noch hypothetischen Dinge mit hinzu nehmen will, ist die Zahl der Carcinome, wo eine embryonale Epithelverwirrung eine Rolle spielt, doch so gering, dass man der Cohnheimschen Theorie für Carcinome mit Recht jede Bedeutung abspricht. In den sicheren Fällen kann die epitheliale Keimesverirrung uns ja auch nur erklären, weswegen sich das Carcinom an dem bestimmten ungewöhnlichen Ort entwickelt; die eigentliche Ursache kann aber in ganz anderen Dingen liegen und es braucht die Ursache der Krebsbildung auch in diesen Fällen keine andere zu sein, wie in denjenigen, wo das Carcinom vom normalen Deck- oder Drüsenepithel seinen Ausgang nimmt.

β) Altersdisposition, erbliche Anlage, etc.

Litteratur.

1. **Armaudet**, Le cancer dans une Commune de Normandie. Nature contagieuse et mode de propagation du mal. Univ. 1889. Nr. 52.
2. **Benecke**, Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom. Schmidts Jahrb. Bd. 234.
3. **Bonde**, Zur Statistik d. Carcinom der oberen Gesichtsgegend. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 36. Heft 2.
4. **Borchers**, Über das Carcinom, welches sich in alten Fistelgängen der Haut entwickelt. Inaug.-Diss. Göttingen 1891.
5. **Butlin**, Reports of the collective investigation Comittee of the British medical association. Brit. med. Journ. 1887.
6. **Cohn, F.**, Die bösartigen Geschwülste d. Eierstöcke etc. Zeitschr. f. Gynäk. Bd. 12. S. 14.
7. **Dittrich**, Beitrag zur Statistik des Mammacarcinoms. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 33. S. 471.
8. **Durand**, De l'épithéliome pavimenteux primitif des cicatrices. Annal. de Dermatol. 1888.
9. **Eisenhart**, Zwei Fälle von Carcinom der grossen Curvatur. Münch. med. Wochenschr. 1886. Nr. 21.
10. **Eschweiler**, Über das Carcinom der Oberlippe. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 29. Heft 4.

11. v. Esmarch, Über die Ätiologie und Diagnose der Carcinome etc. Arch. f. klin Chir. Bd. 39. Heft 2.
12. Frick, Ein Beitrag zu den Erfahrungen über die operative Behandlung der Mammacarcinome. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 9. S. 452.
13. Graf, Über das Carcinom, Ätiologie, Heredität u. endem. Auftreten. Arch. f. klin. Chir. Bd. 50. S. 144.
14. Gueillot. Semaine méd. 1894. Nr. 50.
15. Haeberlin, Über Verbreitung und Ätiologie des Magenkrebses. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44.
16. Hildebrand, Beitrag zur Statistik der Mammacarcinome der Frau. Deutsch. Zeitschrift f. Chir. Bd. 25.
17. Hinterstoisser, Beitrag zur Lehre vom Schilddrüsenkrebs. Beitr. z. Chir. Festschr. f. Billroth, S. 287. 1892.
18. Klebs, Allgem. Pathol. Bd. II.
19. Koscynski und Jaworski, Klin. Befunde bei Ulcus und Carcinoma ventriculi. Deutsch. med. Wochenschr. 1886. Nr. 47 u. 49.
20. Leichtenstern, Artik. „Leberkrebs“ in Ziemssens Handbuch.
21. Lubarsch, Über den primären Krebs des Ileum etc. Virch. Arch. Bd. 111.
22. Marshall, J., The Morton Lecture of cancer etc. Lancet II. 1889.
23. Maurel, De l'épithéliome vulvaire primaire. Annal. d. Dermatol. 1888.
24. Ohren, Über die Endresultate der Carcinome des Gesichts etc. Arch. f. klin. Chir. Bd. 47. Heft 2.
25. Paget, J., Te Morton lecture of cancer etc. Brit. med. Journ. Nov. 1887.
26. Pannel, On case of cancer of the tongue etc. Guys Hospit. Record. Bd. 45. S. 163.
27. Rapok, Beitrag zur Statistik der Geschwülste. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 30.
28. Schmidt, Zur Ätiologie des Carcinoma penis. Dissert. Erlangen 1889.
29. Schrader, Beitrag zur Statistik des Magenkrebses. Dissert. Göttingen 1886.
30. Schulthess, Statist. Untersuch. über die Ätiologie des Magenkrebses. Beitr. z. klin. Chirurgie. Bd. 4. 1889.
31. Shattock and Ballance, Cultivation-experiments with New-growths and normal tissues etc. Transact. of med. society. Bd. 38. 1888.
32. Siegrist, Klin. Untersuchungen über Leberkrebs. Dissert. Zürich 1888.
33. Steiner, Die Zungencarcinome der Heidelb. chir. Klinik. Beitr. z. klin. Chir. Bd. VI. Heft 3.
34. Veit, Zur Kenntnis der Carcin. corp. uteri. Zeitschr. f. Gynäk. Bd. 12. S. 455.
35. Viguès, Contribution à l'étude de l'étiologie du cancer. Paris 1893.
36. v. Volkmann, Über den prim. Krebs der Extremitäten. Klin. Vortr. 334—35. 1889.
37. Williams, Cancer of the male breast. Lancet II. Nr. 6 u. 7, 1889.
38. Winiwarter, Beitr. zur Statistik d. Carcinome. Stuttgart 1878.
39. Woerner, Über die Endresultate der Operation der Lippenkrebse. Beitr. z. klin. Chirurgie. Bd. II. Heft 1.

Es wurde schon oben bemerkt, dass das Carcinom hauptsächlich eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Freilich haben auch hier richtigere Grundsätze der Statistik ergeben, dass die höchste Frequenz doch in eine etwas frühere Alterstufe fällt, als gewöhnlich angenommen wurde; so hat namentlich J. Marshall (22) die Notwendigkeit hervorgehoben nicht die Mortalitätstabellen zu benutzen, sondern nur den Beginn der Erkrankung zum Vergleich heranzuziehen. Auch ist es notwendig, nur

solche Fälle in die Statistik aufzunehmen, wo entweder die Krebsnatur der Erkrankung durch den klinischen Verlauf über jeden Zweifel erhaben war oder durch histologische Untersuchung die carcinomatöse Struktur festgestellt wurde. Von allgemeinen Statistiken, die auf die besondere Art und den Sitz der Carcinome keine Rücksicht nehmen, sei hier genannt die von Lubarsch (21), der unter 563 Fällen von Carcinomen 212 unter 50 Jahren fand = 37,6 % und 351 über 50 Jahre = 62,4 %. Für die einzelnen Organe liegen zahlreiche Angaben vor: für die Hautcarcinome wird im allgemeinen das 40.—60. Lebensjahr als das Hauptalter angegeben. Ohren (24) fand die meisten Fälle von Gesichtscarcinom zwischen dem 45. und 60. Lebensjahre; Bonde (3) zwischen dem 61. und 65. Jahre; ebenso Rapok (23) im 6. und 7. Dezennium; nach Woerner (39) ist das 62. Lebensjahr am häufigsten betroffen; Eschweiler (10) giebt für den Oberlippenkrebs das 54., für den Unterlippenkrebs das 57. Jahr an. Volkmann (36) fand unter 223 Fällen von Extremitätenkrebs die meisten im Alter von 40—70 Jahren, wobei die Narbenkrebse am frühzeitigsten sich entwickelten. Schmidt (28), Borchers (4), Maurel (23), fanden ebenfalls die infolge chronischer Reizzustände entstehenden Carcinome vorwiegend im höheren Alter (40—60 Jahre). Auch für die Mammakrebse liegen ähnliche Zeitangaben vor. Hildebrand (16) giebt die Zeit von 40—60 Jahren, Rapok (27) das 5. und 6. Dezennium, Frick (12) ein Durchschnittsalter von 51,6 J. an; R. Williams (37) das 50. Lebensjahr. Dittrich (7) fand in 110 Fällen die Mehrzahl zwischen 46 und 50 Jahren; ich habe unter 95 Mammakrebsen — nach dem Datum der Operation gerechnet — 1 Fall zu 25 Jahren, 15 im Alter von 31—39 Jahren, 12 im Alter von 40—45 Jahren, 6 von 45—49, 25 von 50—55 Jahren, 8 von 55—59, 15 von 60—65, 2 von 65—69, 9 von 70—75 und 2 im Alter von 77 und 78 Jahren; also die überwiegende Mehrzahl zwischen 45 und 65 Jahren. Hinterstoisser (17) fand bei 50 Schilddrüsenkrebsen die Hauptfrequenz im 5.—6. Dezennium. Veit (34) und Cohn (6) fanden das Carcinom des Corpus uteri vorwiegend nach der Menopause, meist nach dem 50. Lebensjahre. Für den Magenkrebs giebt Haeberlin (15) an, dass ²/₃ aller Fälle in das 5.—7. Dezennium fallen; gleiche Angaben machen Koscynski und Jaworski (19); Eisenhart (9) berechnet als Maximum des Magenkrebses das 60. Lebensjahr; Schrader (29) das 40.—70. Jahr. Zahlreiche andere im allgemeinen zum gleichen Ergebnis kommende Statistiken finden sich noch in Beneckes (2) Zusammenstellung. Im allgemeinen gelangt die Statistik von Haeberlin (12) zu dem Ergebnis, dass 72 % aller Krebse ins 40.—45. Lebensjahr fallen; wenn man die siebenziger Jahre hinzurechnet, erhöht sich der Prozentsatz auf 90 %. Ich habe unter 275 Fällen folgende Resultate gehabt:

Lebensalter	Anzahl d. Carcinome	%	
14—19	4	1,46	
20—25	5	1,8	
26—29	3	1,1	
30—35	15	5,46	
36—39	9	3,27	
40—45	32	11,64	
46—49	20	6,9	55,6 % (46—65)
50—55	62	22,5	
56—59	30	10,9	
60—65	42	15,3	
66—69	15	5,46	
70—75	25	9,0	
75—79	12	4,6	
80	1	0,4	
	275		

Auch hier stimmen die Zahlen ziemlich genau mit denen von Haeberlin überein, im Alter von 40—70 Jahren sind 72,6 % und, wenn man die 70er Jahre hinzurechnet, 86,6 %. — Auffallend mag es sein, dass unter den 12 Fällen unter 30 Jahren Magen und Rektum mit 7 Fällen besonders häufig vertreten sind, die 5 übrigen Fälle betrafen 1 Ovarial-, 2 Uterus-, 1 Mamma- und einen Hodenkrebs. Jedenfalls ergiebt die Statistik, dass Carcinome ziemlich in jedem Lebensalter vorkommen können, dass aber ihr Vorkommen bis zum 40. Jahre verhältnismässig selten ist (13,1 %), aber auch bis zum 50. Jahre erheblich seltner ist, als in dem Zeitraum vom 46.—65. Jahre (31,64 % : 48,6 %). In ätiologischer Beziehung lässt sich freilich mit allen diesen Erfahrungen nicht gerade sehr viel anfangen; man kann sie auch gegen die parasitäre Theorie nicht in entscheidender Weise verwerten, da die Vorliebe für das höhere Lebensalter ja dann durch eine besondere erst in dem betr. Alter vorhandene Gewebs- oder allgemeine Disposition erklärt werden könnte.

Was das Geschlecht anbetrifft, so sind namentlich für die Carcinome der einzelnen Organe sehr erhebliche Unterschiede vorhanden. Das tritt am auffallendsten bei der Mamma hervor, wo Schulthess 98,6 % der Fälle beim weiblichen, 1,39 % beim männlichen Geschlecht fand. Dittrich (6) fand unter 110 Fällen 97,3 % bei Frauen, 2,7 % bei Männern. Überwiegend ist auch das weibliche Geschlecht beteiligt beim Gallenblasen- und primären Leberkrebs, das gleiche scheint nach meinen allerdings spärlichen Erfahrungen für den Pankreaskrebs der Fall zu sein (unter 9 Fällen 7mal bei Frauen). Für den Magenkrebs sind die Angaben verschieden.

Haeberlin findet 7 Frauen auf 5 Männer; erst im höheren Alter kommen beide Geschlechter sich in ihrer Disposition gleich, wie sie es auch vor dem 30. Jahre zu sein scheinen. Schrader berechnete dagegen nach dem Material des Göttinger pathologischen Instituts, dass 3 Männer auf 2 Frauen kommen. Beim Hautcarcinom überwiegen sicher die Männer; an Gesichtskrebs erkranken sehr viel mehr Männer; beim Lippenkrebs ist nach Ohren das Verhältnis wie 90,8:9,1; ebenso nach Woerner (90:10); nur beim Oberlippenkrebs wie 61:39. Auch Volkmann fand beim Extremitätenkrebs unter 205 Fällen 140 Männer und nur 65 Frauen; wobei es interessant ist, dass bei den auf angeborenen Mälern und gesunder Haut entstandenen Krebsen das Verhältnis annähernd gleich ist (17 Männer: 21 Frauen), während von solchen Krebsen, die aus Narben und Geschwüren aller Art sich entwickelten, 94 Männer auf 24 Frauen kamen. Ebenso sind beim Zungen- und Kehlkopfkrebs die Männer sehr überwiegend (beim Zungenkrebs nach Pannel (26) 547 Männer: 100 Frauen). Beim Schilddrüsenkrebs ist nach Hinterstoisser das Verhältnis annähernd gleich (28 Männer : 22 Weiber). — Es liegt auf der Hand, dass die Differenzen zum grössten Teil auf äusseren Verhältnissen beruhen, welche teils in der Körperform, teils in den äusseren Lebensbedingungen begründet sind; so wird bei der Frau durch Form und Lage der Mamma die Einwirkung chronischer Reize erleichtert; die häufigere Erkrankung der Frauen an Gallenblasenkrebs ist wohl darauf zu schieben, dass bei ihnen — infolge der Kleidung — Gallensteine sehr viel häufiger sind und damit hängt wohl auch das häufigere Vorkommen des primären Leber- und Pankreaskrebses zusammen; umgekehrt wird bei Männern die Haut viel weniger geschont, auch mag die grössere Reinlichkeit der Frauen die Haut vor chronischer Reizwirkung schützen. Ferner kommen beim Manne beim Lippen-, Zungen- und Kehlkopfkrebs der Missbrauch des Tabaks und Alkohols in Betracht. In wie weit auch innere Differenzen in Betracht kommen, bleibt noch zu untersuchen. Sicher ist es, dass die verschieden starke funktionelle Thätigkeit bestimmter Organe, besonders der Geschlechtsorgane, vielleicht auch, wie Benecke meint, anderer durch das Geschlechtsleben irgendwie beeinflusster Teile eine Rolle spielen; ob auch Differenzen in Bezug auf die leichtere oder schwerere Ausbildung der konstitutionellen Eigentümlichkeiten, welche die Krebserkrankung erleichtern, zwischen den beiden Geschlechtern vorhanden sind, wie ebenfalls Benecke für möglich hält, ist jedenfalls noch nicht genügend festgestellt.

Der Heredität wird namentlich von englischen Autoren eine grosse Bedeutung beigemessen; so behauptet z. B. Paget, dass in einem Drittel aller Fälle von Krebs Erblichkeit nachweisbar wäre. Butlin (5) hat unter 210 Fällen 68mal in der Familie der Patienten Carcinom gefunden

und zwar besassen diese 68 Patienten 99 carcinomatöse Verwandte; da er, um mit einiger Sicherheit von Vererbung sprechen zu können, alle Fälle abzieht, wo nicht Eltern oder Grosseltern erkrankt waren, kommt er auf ein Verhältnis von 1:4,84. Die Art der Vererbung scheint in der Weise vor sich zu gehen, dass sie sich fast ausnahmlos auf eine Seite (Vater oder Mutter) beschränkt. Shattock und Ballance, (31), welche der Meinung sind, dass eine bestimmte Diathese übertragen wird, berichten über eine Familie, in der die Mutter und ihre 5 Töchter an linksseitigem Brustkrebs zu Grunde gingen. Paget (25) teilt folgenden Fall mit: Mutter stirbt an Magenkrebs, eine Tochter an Magen-, eine andere an Brustkrebs, von den Enkeln sterben je zwei an Brust- und Uterus, je einer an Magen-, Darm- und Blasenkrebs. Von deutschen Autoren wird dagegen der Erblichkeit weit geringere Bedeutung beigemessen. Zwar nehmen v. Esmarch (11), Klebs (18) u. a. im allgemeinen eine „familiäre Disposition“ oder dergl. an, im einzelnen ergaben aber die Statistiken keine grossen Prozentsätze. So fand Rapok (23) unter 399 Fällen ca. 5%, Durand (8) bei Narbenkrebsen nur 2 mal Heredität; Ohren, Bonde, Steiner (33), Pannel bezeichnen die Heredität bei Haut- und Zungenkrebsen als sehr selten oder nicht vorhanden. Schulthess giebt für Mammakrebse 10%, Frick 13,4%, Dittrich 5,4% an; nach Haeberlin soll bei Magenkrebsen in 10,9%, nach Siegrist bei Leberkrebs 3% hereditär sein. Leichtenstern (20) hat in seiner Zusammenstellung über den Leberkrebs eine Heredität von 17% herausgerechnet, während Winiwarter (38) im ganzen nur 6% angiebt. Einzelne Fälle, welche an sich auffallend sind, teilt neuerdings Graf mit; doch ist auch hier oft ohne genügende Kritik vorgegangen. Wenn Graf (13) z. B. einen Stammbaum giebt, in welchem ein Vorfahr an Carcinom der Fossa pterygoidea, ein Nachkomme an „Gehirnkrebs“ gestorben sein soll, so wird der pathologische Anatom nicht im Zweifel sein, dass es sich in beiden Fällen nicht um Krebs gehandelt hat. Alle Angaben über Heredität und alle derartigen Statistiken erscheinen noch sehr wenig beweisend. Die Fehlerquellen für die Statistiken sind sehr grosse; 1. beruhen die Angaben z. T. auf den Wahrnehmungen wenig gebildeter Laien, die ohne weiteres Carcinom, Lupus und ähnliches zusammenwerfen; 2. ist auch dann, wenn die Statistik sich, wie bei Butlin vornehmlich, auf Angaben von Familienärzten stützt, noch mannigfachem Irrtum Thür und Thor geöffnet; so ist zunächst bei inneren Carcinomen die Unsicherheit der Diagnose in Betracht zu ziehen und auch bei äusseren Krebsen wird oft genug — auch heute noch — von den praktischen Ärzten zwischen Carcinom und Sarkom kein Unterschied gemacht. 3. Ist in den Statistiken nicht berücksichtigt, ob die scheinbare Heredität nicht etwas rein Zufälliges

ist. Wenn z. B. Butlin eine Erfahrung mitteilt, wo in einer Familie, in der bis dahin noch niemals Carcinom aufgetreten war, von 7 Kindern 6 an Carcinom starben, so beweist das doch nichts für die Erblichkeit; sondern es beweist nur, dass die betr. Individuen Schädlichkeiten ausgesetzt waren, die zur Krebsbildung führen können. Der Fall ist vielmehr nach der entgegengesetzten Richtung zu verwerten und sehr lehrreich; wären zufällig in der Familie auch Vater und Grossvater carcinomatös gewesen, so würden auch skeptischere Beobachter geneigt sein, eine Heredität für bewiesen anzusehen; so zeigt er, dass es sich um zufälliges Zusammentreffen handeln kann und das ist auch noch in dem oben erwähnten Fall von Shattock und Ballance möglich. Überhaupt müsste man bei der Statistik in Betracht ziehen, in welchem Verhältnis die Familiencarcinome zu der Carcinommorbidität der gesamten Bevölkerung stehen; wenn z. B. auf 1000 Individuen 1 Fall von Carcinom kommt, so ist die Möglichkeit, dass in einer Familie von 10 Personen 2 mal Krebs auftritt, gleich 1:200; es müsste also, um den Nachweis zu führen, dass bei dem Carcinom die Heredität eine irgendwie nennenswerte Rolle spielt, der Nachweis erbracht werden, dass in Familien mehrfache Erkrankungen an Krebs erheblich häufiger vorkommen als nach der Kopfzahl der Familie und dem Verhältnis der Carcinomerkrankungen zur Gesamtbevölkerung erwartet werden dürfte; und auch dann müssten noch alle Fälle, wo die gleichen äusseren Einflüsse eine Rolle gespielt haben könnten, ausgeschlossen werden. Und schliesslich wird eine ziemlich brauchbare Statistik erst dann möglich sein, wenn nahezu obligatorische Leichensektionen eingeführt sind und somit alle Verwechslungen mit anderen bösartigen Neubildungen durch die histologische Untersuchung ausgeschlossen werden können.

γ) Die Reiztheorie.

Litteratur.

1. Alberts, Das Carcinom in historischer und experimentell-patholog. Beziehung. Jena 1887.
2. Bayha, Über Lupuscarcinom. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 3. Heft 1.
3. Benecke, Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom. a. a. O.
4. Bidault, Du lupus compliqué de l'épithéliome. Thèse. Lille 1886.
5. Bonnet, Étude histologique et clinique du Carcinome stomach. etc. Thèse de Montpellier 1887.
6. Borchers, Über das Carcinom, welches sich in alten Fistelgängen der Haut entwickelt. Diss. Göttingen 1891.
7. Braun, H., Exstirpation eines den Schädel perforierenden Hautcarcinoms bei einem 14jährigen Mädchen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 45. S. 186.
8. Cahen, F., Carcinom und Phthise. Diss. 1885. Strassburg.
9. Chochamovicz, Ein Fall von primärem Gallenblasenkrebs bei Steinbildung in der Gallenblase. Diss. Greifswald 1890.

10. Clement, Über seltene Arten der Kombination von Krebs und Tuberkulose. Virch. Arch. Bd. 139.
11. Cozzolino, Ibridismo patologico, cancrosifilitico. Rivist. clin. di Kapoli Nr. 7. 1888.
12. Crone, Ein Beitrag zur Lehre vom Lupuscarcinom. Arb. aus dem pathol. Institut zu Tübingen. Bd. II. Heft 1.
13. Durand, a. a. O.
14. Doutrelepont, Syphilis und Carcinom. Dtsch. med. Wochenschr. 1887, Nr. 47.
15. v. Esmarch, Über die Ätiologie und Diagnose der Carcinome etc. Arch. f. klin. Chir. Bd. 39. Heft 2.
16. v. Friedländer, F., Beitrag zu Kenntnis der Carcinomentwickelung in Sequesterhöhlen und Fisteln. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 38. S. 473.
17. Friedländer, K., Über Epithelwucherung und Krebs. Strassburg 1887.
18. Hanau, a. a. O.
19. Hauser, a. a. O.
20. Siegenbeck van Heukelomm, a. a. O.
21. Hoffmann, Die Krankheiten der Arbeiter in Braunkohlentheer- und Paraffinfabriken in medizinal-polizeilicher Hinsicht citiert bei Liebe.
22. Hutchinson, On some exemplar of arsenic-keratosis of the skin and of arsenic-cancer. Transact. of pathol. society. Bd. 39, S. 283.
23. Kocher, Verletzungen und Krankheiten des Hodens, Handb. von Pitha-Billroth. Bd. III. 2.
24. Lang, E., Syphilis und Krebs. Wien. med. Blätter. Bd. IX. Nr. 41 u. 42.
25. Liebe, Ein Fall von Paraffinkrebs. Arbeiten aus der chirurg. Poliklinik in Leipzig. II.
26. Derselbe, Über den Theer- und Paraffinkrebs. Schmidts Jahrb. Bd. 236. p. 65.
27. Loeb, Kombination von Krebs und Tuberkulose. Diss. München 1889.
28. Löwenthal, Über die traumatische Entstehung der Geschwülste. Arch. f. klin. Chir. Bd. 49. S. 1 u. 267.
29. Lubarsch, a. a. O.
30. Marchand, Über eine häufige Ursache der Gallensteinbildung beim weiblichen Geschlecht. Dtsch. med. Wochenschr. 1888. Nr. 34.
31. Marshall, J., a. a. O.
32. Musser, Primary cancer of the gall-bladder. Boston. med. and surg. Journ. 15. Dez. 89.
33. Nielsen, Lupuscarcinom. Hospitalstitende 1889.
34. Nithak, Beitrag zur Lehre vom Narbencarcinom. Dissert. Marburg 1887.
35. Rapok, a. a. O.
36. Raymond, De l'épithéliome développé sur le lupus vulgaire en évolution. Anal. du Dermatol. Bd. 8. Heft 3.
37. Ribbert, Carcinom und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 17.
38. Richter, Über Lupuscarcinom. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. Bd. 15. Heft 1.
39. Rokitansky, Handbuch der allgemeinen Pathologie 1846.
40. Rosenheim, Zur Kenntnis des mit Krebs komplizierten runden Magengeschwürs. Ztschr. f. klin. Med, Bd. 17. Heft 1 u. 2.
41. Rollet, Tatouages et cancroïdes cutanés d'origine professionelle etc. Gaz. hebdom. 1890. Nr. 44.
42. Sachs, H., 60 Fälle von Zungencarcinom. Arch. f. klin. Chir. Bd. 45. S. 774.
43. Sandu-Miclesco, Beitrag zur Geschichte des Krebses. Diss. München 1887.
44. Schuchardt, Beiträge zur Entstehung der Carcinome etc. Volkmanns Vortr. Nr. 80.
5. Shattock und Ballance, a. a. O.
46. Siegert, Zur Ätiologie des primären Carcinoms der Gallenblase. Virchows Arch. Bd. 132. S. 353.
47. Steiner, a. a. O.
48. v. Volkmann, a. a. O.

49. Wheeler, Syphiltic deposits in the human tongue followed by epitheliome. Ref. med. Presse. 1889.

50. Zenker, H., Der primäre Krebs der Gallenblase etc. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. S. 159.

51. Zenker, K., Carcinom und Tuberkel im selben Organ. Ebenda. Bd. 47.

Die Auffassung, dass bei der Ätiologie des Carcinoms Reizwirkungen eine Rolle spielen, ist so allgemein verbreitet, dass sie auch jetzt immer noch im Vordergrund des Interesses steht. Zahlreiche, gut beobachtete Thatsachen weisen ja in der That darauf hin, dass irgend welche Beziehungen zwischen namentlich lange einwirkenden Reizen und Krebsbildung bestehen müssen. Immer aber erscheint es noch dunkel, welcher Art diese Beziehungen sind; sind alle Reize gleichwertig? wie kommt es, dass oft genug nach chronischer Reizwirkung die Carcinomentwickelung ausbleibt? Haben wir es bei den Reizen als ätiologischen Faktoren überhaupt mit der eigentlichen Ursache oder nur mit Gelegenheitsursachen zu thun? Schuchardt (44) vertritt wohl mit Recht die Meinung, dass es sich bei diesen Vorgängen nicht um das eigentliche Wesen der Carcinomerkrankung handelt, sondern nur um Nebenumstände. Wenn wir auch bei Infektionskrankheiten oft gezwungen sind, noch eine besondere, mehr oder weniger ausgesprochene Disposition anzunehmen, so müssen wir doch den spezifischen Mikroben als den wesentlichsten ätiologischen Faktor ansehen, da die betreffende Erkrankung (z. B. Tuberkulose, Milzbrand) ausschliesslich durch den spezifischen Mikroorganismus und auf keine andere Art hervorgerufen werden kann. Anders mit den Reizwirkungen beim Carcinom; hier ist es sicher, dass auch ohne nachweisbare Reize Krebse sich entwickeln können; deswegen erscheint es wahrscheinlich, dass die Reize, wenn sie auch von grosser Bedeutung für die Krebsbildung sein können, nicht den eigentlichen ätiologischen Faktor darstellen. — Bei der Besprechung dieser Reizwirkungen werden wir zunächst unterscheiden können: 1. einmalige Reize, 2. chronische Reize. — Wenn Schuchardt die Überzeugung ausgesprochen hat, dass einmalige Reize zwar bei der Bildung von Sarkomen eine Bedeutung haben, aber nicht bei der Carcinomerkrankung, bei welcher vielmehr nur öfter wiederholte Reize von Bedeutung sind, so wird diese Auffassung doch nicht von allen Pathologen geteilt und immer von neuem werden Versuche gemacht, die Bedeutung selbst eines einmaligen Traumas für die Entstehung von Krebsen zu demonstrieren. Neuerdings ist das von Löwenthal (28) geschehen, der bei 318 Carcinomen eine Entstehung der Krebse durch einmaliges Trauma nachweisen zu können vermeint. Es ist unnötig, hier auf das Material im einzelnen näher einzugehen; es ist nur charakteristisch, dass bei den Krebsen derjenigen Gegenden

am häufigsten Trauma festgestellt werden konnte, bei denen überhaupt am häufigsten Traumen vorkommen; so figurieren die Krebse der unteren Extremitäten mit 26, die der weiblichen Mamma mit 137, dagegen die des Magens und des Ohres, wo nur selten Traumen sich ereignen, nur je einmal. Die ganze Zusammenstellung ist äusserst unkritisch und man könnte vielleicht mit demselben Erfolg auch eine Zusammenstellung vornehmen, in denen meteorologische Einflüsse für die Carcinomentstehung verantwortlich gemacht werden. Ein Kausalnexus zwischen dem einmaligen Trauma und Krebsentwicklung ist in keiner Weise mit Sicherheit demonstriert. — Möglich ist es dagegen, dass durch einmalige Traumen der Ausbruch und das Wachstum des Carcinoms beschleunigt werden kann, wofür ein von Braun (7) publizierter Fall sprechen könnte, wo bei einem 14jährigen Mädchen, das im Alter von 12 Jahren eine ausgedehnte Hautverbrennung auf der rechten Seite des Kopfes erlitten hatte, im Anschluss an einen Schlag auf die Narbe ein carcinomatöses Geschwür entstand.

2. Unter den chronischen Reizen, die bei der Krebsentwickelung eine Rolle spielen, kann man wieder Unterabteilungen machen, je nachdem es sich vorwiegend um mechanische oder chemische Reize handelt; freilich ist es nicht immer ganz leicht, diese Dinge scharf von einander zu trennen. — Hier sind in erster Linie die Carcinome der Gallenblase und Gallenwege zu nennen. Schon die Thatsache, dass sie bei Frauen sehr viel häufiger sind, wie bei Männern, mehr aber noch der fast konstante Befund von Gallensteinen musste für die Bedeutung einer chronischen Reizung durch Gallensteine sprechen und so sind auch die Verhältnisse von Musser (32), Chochamovicz (9), H. Zenker (50) und Marchand (30) gedeutet worden. Zenker fand 79,2 % Frauen befallen; in 41 unter 48 Fällen waren Gallensteine sicher vorhanden, in den 7 anderen fehlten darüber nähere Angaben. Marchand, welcher den Befund von Gallensteinen als einen regelmässigen ansieht, weist noch darauf hin, dass sich auch fast immer Schnürfurchen vorfinden, welche durch die Behinderung des Gallenabflusses zur Gallensteinbildung Anlass geben. Dass aber in der That die Gallensteine das Primäre sind und nicht etwa erst durch die bei der Carcinomentwickelung stattfindende Wandveränderung sekundär entstehen, hat Siegert (46) überzeugend nachgewiesen; er zeigte nämlich, dass beim primären Gallenblasenkrebs, der in 15 % beim männlichen und in 83 % beim weiblichen Geschlecht gefunden wird, in 95 % aller Fälle Gallensteine gefunden werden, während beim sekundären Gallenblasenkrebs, der in 77 % beim männlichen und in 23 % beim weiblichen Geschlecht vorkommt, nur in 15—16 % Gallensteine nachgewiesen waren; so geht daraus mit Sicherheit hervor, dass die carcinomatöse Wandveränderung durchaus nicht ausnahmslos Cholelithiasis nach sich zieht. Auch sprechen

zahlreiche klinische Beobachtungen dafür, dass die Gallensteine lange vorher bestehen, ehe die ersten Symptome von Krebs sich ausbilden. — Zenker nimmt für diese Verhältnisse an, dass es sich um ähnliche Vorgänge handelt, wie sie Hauser (19) in Magennarben beschrieben hat; er konnte auch in seinen Fällen von Gallenblasennarben in der Narbe atypische Epithelwucherungen nachweisen. Zwischen diesen Wucherungen, welche sich infolge der besseren Ernährungsverhältnisse im Granulationsgewebe ausbilden und dem Krebs soll nur ein gradueller Unterschied sein; die Wucherungen stellen das disponierende Moment für die Carcinomentwickelung dar und können allmählich durch chronische Reize in Carcinom übergehen, wobei die Herabsetzung der physiologischen Widerstände und die Aufhebung des histogenetischen Gleichgewichts im Alter mithelfen. — Die gleichen Vorstellungen kommen in Betracht für alle übrigen Carcinome, die sich auf Grund von Narben entwickeln; da ja schliesslich die Narbenbildung nur das Endstadium der chronischen Entzündung ist. Es sind eine grosse Reihe von Einzelfällen nach dieser Richtung veröffentlicht worden, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Nur die zusammenfassenden Arbeiten sollen kurz erwähnt werden. Durand (13), der 90 Fälle von Narbenkrebse untersuchte, giebt an, dass sie fast immer nach dem 40. Jahre vorkommen und aus allen Arten von Narben entstehen können, am häufigsten aus breiten Brandnarben. Die Narben sind meist schon lange vorher vorhanden gewesen. Schädigungen der Narben erhöhen die Neigung zur carcinomatösen Entartung, welche sowohl von noch offenen Stellen der Narbe aus, als auch von ganz verheilten Narben vor sich gehen kann. Die Form der Krebse ist bald ulcerierend, bald papillär; meist wenig tiefgehend, langsam wachsend. Ähnliches gilt auch von den Krebsen, die sich in Fistelgängen entwickeln; sie kommen, wie Borchers (6) ausführt, am häufigsten nach Osteomyelitis oder Tuberkulose vor, bevorzugen das 40. bis 60. Lebensjahr, wachsen sehr langsam und bilden meist papilläre Hornkrebse. Sie gelten als relativ gutartige Neubildungen, doch können, wie z. B. von Friedländer (16) beobachtet hat, auch die in Fistelgängen sich entwickelnden Carcinome metastasieren und allgemeine Carcinose hervorbringen; das ist bei den in Sequesterladen entstandenen Carcinomen deswegen so selten, weil sie einen durch Sklerosierung und Schwielenbildung abgeschlossenen Raum vorfinden, während bei den in einen weniger veränderten oder normalen Knochen einwachsenden Krebsen eine Verschleppung der Zellen auf dem Blutwege viel leichter stattfinden kann. — Auch ein Teil der Lupuscarcinome, sowie der auf syphilitischen Narben entstehenden Krebsen gehört hierher; kurz alle diejenigen, denen das gemeinsame Moment zukommt, dass sie an chronische Entzündungen anschliessen; wie auch für die Krebse des Uterus und der Mamma ange-

geben wird. Thatsächlich lässt sich bei vielen dieser Krebse, wenn auch durchaus nicht bei allen feststellen, dass schon während des Stadiums der chronischen Entzündung eine atypische Epithelwucherung vorkommt, wie sie zuerst von K. Friedländer (17) beschrieben worden ist. Das ist der Fall bei alten Fistelgängen, in Sequesterhöhlen, beim Lupus, bei chronischer Endometritis, ferner vor allem auch in Magennarben, wo Hauser selbst einen Durchbruch der wuchernden Drüsen durch die Muscularis mucosae nicht so selten beobachtet haben will; freilich bleibt diese Wucherung nur auf wenige kleine Herde beschränkt und nur einmal konnte er auch bis in die Muskulatur vorgedrungene Drüsen finden. — So sehr nun auch in diesen Punkten gewisse Übergänge zur Carcinomwucherung vorhanden zu sein scheinen, so bleibt doch zunächst eine unübersteigliche Schranke zwischen diesen atypischen Epithelwucherungen und der Carcinombildung bestehen, da ersterer die schrankenlose Wucherungsfähigkeit fehlt.

In gewisser Beziehung wird diese Lücke ausgefüllt durch diejenigen Krebse, welche sich im Anschluss an chemische Schädlichkeiten ausbilden Allerdings liegen auch hier nicht überall die Beziehungen vollkommen klar zu Tage. So ist z. B. die Angabe Hutchinsons (22), dass nach längerem Arsengebrauch krebsige Geschwüre der Haut entstehen, jedenfalls noch nicht in genügender Weise sichergestellt. Auch die Bedeutung des Tabakrauchens für die Entstehung der Lippen- und Mundschleimhaut-, vielleicht auch der Rachen- und Kehlkopfkrebse ist nocht nicht genügend erforscht. Steiner (47), Sachs (42), Rapok (35) u. a. heben allerdings hervor, dass bei Lippen- und Zungenkrebsen häufig Tabakrauchen oder auch Tabakkauen als ätiologisches Moment angegeben wird neben der Reizung durch spitze oder kariöse Zähne; aber auch hier ist man doch noch nicht im stande zu sagen, ob die Wirkung vorwiegend eine chemische oder mechanische ist; für die Beziehungen der Unterlippenkrebse zum Pfeiferauchen scheint es fast, als ob die Gewohnheit vieler Männer, die Pfeife stets in einem Mundwinkel festzupressen, von grosser Bedeutung ist; es würden sich dann zum mindesten mechanische mit chemischen Momenten kombinieren. — Am klarsten liegen die Verhältnisse bei den Hautcarcinomen der Schornsteinfeger, Theer- und Paraffinarbeiter; in dem ich in Bezug auf Einzelheiten auf die umfassende Zusammenstellung von Liebe (26) in Schmidts Jahrbüchern verweise, will ich hier nur folgendes hervorheben. Die Erkrankungen treten durchaus nicht bei allen Arbeitern auf, die sich der gleichen Schädlichkeit aussetzen; schon die Paraffin- und Russkrätze — die chronische Dermatitis — welche der Krebsentwickelung vorausgeht, tritt durchaus nicht bei allen Arbeitern auf; es besteht eine individuelle Disposition (v. Volkmann), die allerdings zum Teil von dem Grade der individuellen Reinlichkeit abhängt. Der Sitz der Dermatitis ist mit

Vorliebe am Skrotum (wohl wegen der runzlichen Beschaffenheit der Haut, in welcher dann die reizenden Produkte sich besonders leicht festsetzen) (Earling), dann an den Unterarmen, manchmal auch den Oberschenkeln und an der Gürtelgegend. Die reizende Substanz ist sowohl im Russ, wie im Theer und Paraffin enthalten; es scheint, als ob die zuerst ausgepressten, sogenannten Dunkelöle, die zumeist als Gas- und Schmieröle verwendet werden, die gefährlichsten sind (Hoffmann) (21); jedenfalls erkranken die Arbeiter, die ausschliesslich mit festem, fertigen Paraffin zu thun haben, nicht (v. Volkmann). Die Dermatitis ist meist zuerst eine ganz akute in Form eines nässenden Ekzems; allmählich wird die Haut spröde, rissig, verdickt und es bilden sich knötchenförmige Epidermisverdickungen, dann geht der Zustand in einen mehr indifferenten über, wobei die Haut pergamentartig wird, die Warzen abfallen und pigmentfreie Narben hinterlassen. Namentlich dann, wenn durch Pflaster oder Quacksalbereien die Warzen gereizt werden, zerfallen sie geschwürig, die Ränder werden hart und das Geschwür greift immer mehr in die Tiefe, woraus die carcinomatöse Natur ersichtlich ist. Bei den Schornsteinfegerkrebsen ist der Übergang von der einfachen Epithelwucherung nach Volkmann (48) langsamer, als bei den Paraffinkrebsen. Am häufigsten beginnt der Krebs am Skrotum, selten findet er sich an anderen Stellen (der Hand, dem Unterarm, Gesicht, Penis etc.). Trotzdem die chronische Dermatitis ein sehr häufiges Ereignis ist, kommt es doch nur verhältnismässig selten zur carcinomatösen Entartung; auch hier zeichnet sich der Krebs im ganzen durch langsames Wachstum aus; Metastasen in inneren Organen werden gar nicht beobachtet und auch die regionäre Lymphdrüsenanschwellung ist meist eine entzündliche, nicht carcinomatöse [Kocher (23), Liebe (25)]; ebenso ist das Allgemeinbefinden ein gutes und daher auch die Chancen der Radikalheilung bei frühzeitiger Operation relativ günstig. — Histologisch handelt es sich um häufig papillär gebaute stark verhornende Krebse, die sich besonders durch ihre mächtige flächenhafte Ausbreitung auszeichnen, so dass eine scharfe Grenze zwischen der atypischen Epithelwucherung und dem gesunden Gewebe nicht besteht; häufig findet man sowohl in den carcinomatösen Wucherungen, wie in den einfachen papillären Erhebungen reichliche Pigmentansammlungen, wie Volkmann, Schuchardt, Liebe u. a. hervorheben. — Ähnliche Zustände sollen nach Rollet (41) auch bei Briquetarbeitern vorkommen. — Die Fälle sind deswegen so interessant, weil wir wenigtens bis zu einem gewissen Grade die ätiologischen Faktoren beherrschen. Allerdings auch nur bis zu einem gewissen Punkte. Denn es ist bis jetzt noch nicht gelungen die natürlichen Verhältnisse experimentell nachzuahmen; so sind vor allem die Versuche von Hanau, der das Skrotum von Ratten und die Mamma von Hündinnen fortgesetzt mit Theer bepinselte, erfolglos geblieben. Zwar

erzeugte er eine psoriasisähnliche Dermatitis, nie aber Carcinom. Ebensowenig ist anderen Experimentatoren, z. B. Alberts (1), eine künstliche Krebserzeugung geglückt, wie sehr auch die Versuche variiert wurden. Man kann diese negativen Tierexperimente sowohl dahin deuten, dass eine besondere allgemeine und lokale Disposition der wichtigste ätiologische Faktor ist, wie das ja auch nach den Beobachtungen an Menschen erscheinen könnte; als auch kann man den negativen Ausfall darauf schieben, dass wir doch immer noch nicht wissen, welches von den vielen Momenten, die bei einer chronischen Reizung in Betracht kommen, den wesentlichen Anstoss zur schrankenlosen Wucherung giebt, wie das Benecke näher auseinandergesetzt hat. Von prinzipieller Wichtigkeit scheint es mir aber, dass bei den meisten Carcinomen, welche in deutlicher Weise an chronische Reizungen sich anschliessen, die epitheliale Wucherung nie die höchsen Grade der Selbständigkeit erreicht und Metastasierung fast immer ausbleibt. In zahlreichen sonstigen Fällen sind ebenfalls Beziehungen zwischen chronischer Entzündung und Krebs angegeben worden, oft allerdings ohne genügende Beweise. Schon bei den Beziehungen zwischen Ulcus rotund. ventriculi und Magenkrebs liegen die Verhältnisse durchaus nicht sehr einfach und klar, da es im einzelnen Falle meist ungemein schwer ist, festzustellen, ob es sich um ein aus einem Magengeschwür entstandenes Carcinom handelt oder nicht. Jedenfalls sind die von Rosenheim (40) angegebenen Zahlen, dass in 6 % aller Fälle von Magenkrebs eine derartige Kombination besteht, viel zu hoch gegriffen. Auch seine eigenen Fälle sind nicht einwandsfrei. Über die Beziehungen zwischen Leberkrebs und Cirrhose hat sich van Heukelomm (20) sehr vorsichtig ausgedrückt; er nimmt zwar an, dass die Cirrhose das primäre ist, hütet sich aber, das Carcinom von der Bindegewebswucherung abzuleiten.

Endlich haben wir noch der Beziehungen der Syphilis und Tuberkulose zur Krebsbildung zu gedenken. Bei einem Teil der Fälle handelt es sich nur um besondere Formen der Narbenkrebse und das ist besonders der Fall bei den Krebsen, die an syphilitische oder lupöse Veränderungen der Haut und Schleimhäute anknüpfen. Oft folgt die Carcinomentwickelung erst Jahre lang nach Abheilung des syphilitischen Prozesses, mitunter kann man aber auch noch daneben gummöse Veränderungen nachweisen. Derartige Fälle sind von E. Lang (24), Doutrelepont (14) und Wheeler (49) beschrieben worden. Engere Beziehungen zwischen Syphilis und Carcinom haben Cozzolino (11) und v. Esmarch (15) aufgestellt. Ersterer meint, dass die Form der syphilitischen Affektion auch für das Wachstum des Krebses massgebend sei; bei syphilitischen Spätformen ist das Wachstum des Krebses nur langsam, bei jüngeren Stadien dagegen rascher. Ebenso soll die Syphilis durch das Carcinom beeinflusst werden, indem dann häu-

figer luetische Recidive eintreten sollen. v. Esmarch will, wie bereits oben bei den Sarkomen erwähnt, überhaupt engere Beziehungen zwischen bösartigen Neubildungen und Syphilis feststellen; so glaubt er namentlich, dass bei der weiten Verbreitung der Syphilis eine gewisse erbliche Neigung zu Gewebswucherungen erzeugt würde. Freilich hält er es selbst noch nicht für genügend bewiesen, dass auch die Anlage zur schrankenlosen Epithelwucherung durch syphilitische Veränderungen gegeben würde. — Benecke hat dagegen die Möglichkeit hingestellt, dass die konstitutionelle Syphilis durch die allgemeine Schwächung des Organismus die Entwickelung eines Carcinoms verhindern kann. — Was die Bildung von Carcinom auf tuberkulöser Basis anbetrifft, so unterscheiden die meisten Untersucher neuerdings nach dem Vorschlag von Bidault (4) 2 Formen: den eigentlichen Lupuskrebs, für den Richter (38) den Namen ausschliesslich reserviert wissen will, der sich auf dem Boden eines floriden Lupus entwickelt, und den Lupus-Narbenkrebs, wo der Krebs sich auf einer Lupusnarbe entwickelt. Raymond (36), Bayha (2), Nithak (34) und viele andere haben eine Reihe von Fällen mitgeteilt und zugleich allgemeinere Daten über die Charakteristika dieser Krebse angegeben. Nach Bidault und Raymond ist die Entwickelung der Krebse langsam, sie können sich über 10—15 Jahre hinziehen; die Lupusaffektion besteht meist schon lange Jahre; der Krebs tritt verhältnismässig oft schon im frühen Lebensalter auf. So giebt Nielsen (33) an, dass er oft vor dem 30. Lebensjahre beobachtet wird und beschreibt selbst einen Fall bei einem 9jährigen Mädchen. Bayha schildert namentlich die auf floridem Lupus entstehenden Krebse als sehr bösartig, was er durch die Gewebsauflockerung durch den tuberkulösen Prozess erklären will. Bezüglich des Verhältnisses der Narben- zu den Lupuskrebsen geben die meisten Autoren an, dass die auf lupösen Geschwüren entstehenden Carcinome etwas häufiger sind, wie die auf Lupusnarben entstehenden. So giebt Nithak an, dass 32 Krebse auf floridem, 19 auf Lupusnarben bekannt geworden sind[1]). Der prinzipielle Unterschied zwischen beiden Arten ist übrigens von Bidault selbst dadurch abgeschwächt worden, dass er annimmt, dass auch bei Krebsen auf floridem Lupus es sich im Grunde doch um Narbenkrebs handelt, da stets eine, wenn auch kleine Narbenbildung der krebsigen Entartung vorausgeht. Eine gleiche Auffassung vertritt Benecke (3), der selbst je einen Fall von Lupus- und Lupusnarbenkrebs mitteilte, wenn er hervorhebt, dass es auch bei einem Narbenkrebs nicht gut festzustellen ist, ob er von frisch entzündeten Stellen ausgegangen ist oder nicht. Im grossen und ganzen ergeben aber diese Zusammenstellungen, dass wir es auch beim

---

[1]) Ähnliche Angaben Steinhausers vergl. S. 538.

Lupuskrebs nur mit einer besonderen Form des Krebses auf chronisch entzündlicher Basis zu thun haben; hier gehören dann auch die von Crone (12), K. Zenker (51) und anderen beschriebenen Fälle hin, wo das Carcinom sich nicht bei Haut-, sondern Schleimhautlupus vorfand.

Ganz anders aber ist das Gesamtverhältnis zwischen Krebs und Tuberkulose, das namentlich mit Rücksicht auf die alte Ausschliessungslehre Rokitanskys (39) mehrfach Gegenstand der Erörterung gewesen ist. Nur ein geringer Teil der Autoren steht auf Rokitanskys Standpunkt, vornehmlich englische und französische Autoren, die der Dispositionslehre grosse Bedeutung zumessen, so Bonnet (5), J. Marshall (31), Shattock und Ballance, die geradezu Krebs und Tuberkulose für Antagonisten halten. Auch Benecke möchte ein gewisses Ausschliessungsverhältnis anerkannt wissen, in dem Sinne, dass beide Erkrankungen in gleicher Ausbildung nur selten zusammen vorkommen; er weist auch ausführlicher darauf hin, dass Rokitansky bei seiner grossen Erfahrung selbst schon beobachtet hatte, dass neben Tuberkulose auch Krebs vorkommen kann. Von anderen Autoren liegen hauptsächlich statistische Angaben über das gleichzeitige Vorkommen beider Erkrankungen vor. Cahen (8) gab an, dass auf 20 Fälle von Krebs oder 50 von Phthise ein Fall kommt, in dem sich beide Erkrankungen kombinieren; Sandu-Miclesco (43) fand unter 150 Fällen von Krebs 9 % mit Tuberkulose kombiniert; darunter 1 Fall von gleichzeitigem floridem Stadium der Erkrankung. Loeb (27) fand unter den Sektionen des Münchener pathologischen Institutes 31mal die Kombination von Krebs mit Tuberkulose. Rapok konnte bei 399 Carcinomatösen 39mal Tuberkulose feststellen. Lubarsch (29) hat ausführlich auseinandergesetzt, dass man nicht nur die Fälle von flagranter Phthise in die Statistik aufnehmen müsse, sondern alle diejenigen, in denen irgend eine tuberkulöse Veränderung in der Leiche neben Krebs gefunden wird. Seine Prozentsätze sind daher sehr viel höhere als die anderer Autoren: unter 569 Carcinomatösen fand er 117 Tuberkulöse = 20,6 %; aber im ganzen kam er doch auch zu dem Resultat, dass von Nichtcarcinomatösen 3,7 % mehr tuberkulös waren, als von Carcinomatösen, bezw. von Nichttuberkulösen 1,05 % mehr krebskrank als von Tuberkulösen. Nachdem er ausgeführt hat, dass das Alter hieran nicht schuld ist, weist er darauf hin, dass auch zwischen anderen Infektionskrankheiten (z. B. Typhus, Pneumonie) und Krebs ein gewisses Ausschliessungsverhältnis besteht und glaubt, dass vielleicht eine einheitliche Ursache, eine bestimmte, chemische dem Gedeihen von Mikroorganismen schädliche Blutveränderung bei Krebskranken vorliegen möchte. In Bezug auf die Kombinationsformen stellt er 4 Modus auf. 1. Die Tuberkulose ist in Ausheilung begriffen, während der Krebs hinzutritt; fast die Hälfte aller Fälle; rein zufälliges Zusammentreffen;

2. neben älteren tuberkulösen Veränderungen sind frische vorhanden; wahrscheinlich wird hier durch die Krebskachexie der Nährboden für die überlebenden Tuberkelbacillen wieder günstiger. 3. Zu einem floriden Carcinom tritt eine frische tuberkulöse Erkrankung hinzu: selten. 4. Das Carcinom entwickelt sich gleichzeitig mit fortschreitender Tuberkulose; sehr selten; vielleicht giebt hier die Tuberkulose eine gewisse Prädisposition für die Krebsentwickelung, indem durch sie die physiologischen Widerstände verringert werden. Später hat Clement (10) noch auf die Kombination zwischen Krebs und Tuberkulose der benachbarten Lymphknoten aufmerksam gemacht und ist zu dem Resultat gekommen, dass durch allgemeine und lokale Wirkung des Krebses, sowie die an ihn anschliessende Entzündung eine latente Tuberkulose zum Ausbruch gebracht werden kann und dass durch diesen Einfluss auch solche Stellen des Körpers ausnahmsweise von Tuberkulose solitär befallen werden können, an denen sonst eine isolierte Erkrankung an Tuberkulose zu den grössten Seltenheiten gehört. Endlich hat Ribbert (38) in Übereinstimmung mit seiner oben besprochenen Carcinomtheorie die Auffassung entwickelt, dass die Beziehungen zwischen Carcinom und Tuberkulose sehr viel innigere wären und gerade durch die lupös-tuberkulöse Bindegewebswucherung die Absprengung der epithelialen Herde hervorgebracht würde, die den Beginn der Krebsentwickelung darstellt. Zum Beweise führt er 11 Carcinomfälle an (6 Fälle von Unterlippenkrebs, je 1 von Krebs des Rachens, Zahnfleisches, Augenlids, der Zunge und des Penis), in denen sich in dem zellreichen Bindegewebe zwischen und unter Krebsnestern mehr oder weniger reichlich Riesenzellen mit wandständigen Kernen vorfanden, die er vor allem deswegen als Beweise für die tuberkulöse Natur des Granulationsgewebes betrachtet, weil sie in kleinen Rundzellenhaufen lagen. Schon Clement hat hiergegen eingewendet, dass nirgends typische Tuberkel vorhanden waren und deswegen mit Ausnahme eines Falles wahrscheinlich Fremdkörpertuberkulose vorgelegen hat. Ribbert hat dagegen erwidert, dass man ihm wohl zutrauen dürfe, dass er Fremdkörpertuberkulose von echter Tuberkulose unterscheiden könne und hat die herangezogenen Beobachtungen Krückmanns für unbeweisend erklärt. Ich bedaure, dass Ribbert aus Clements Ausführungen den Vorwurf der Oberflächlichkeit herausgelesen hat, da ihm ein solcher Vorwurf nicht gemacht worden ist, weder offen noch versteckt. Er irrt sich auch, wenn er meint, dass der Schwerpunkt der Krückmannschen Untersuchungen in den beiden Fällen von Carcinom mit Riesenzellen beruht. Vielmehr ist der Hauptpunkt der, dass Krückmann gezeigt hat, dass bei verschiedenen Prozessen im zellreichen Granulationsgewebe Riesenzellen vorkommen, in denen die Fremdkörper erst nach längerem Suchen auf-

gefunden werden und daher die Gefahr diagnostischer Irrtümer sehr gross ist. Wenn man ein paar Schnitte untersucht und in den Riesenzellen keine Fremdkörper findet, ist noch lange nicht gesagt, dass das ganze Knötchen und die Riesenzellen nicht Fremdkörpertuberkel sind. Es ist jedenfalls prinzipiell nicht erlaubt, riesenzellenhaltige Knötchen, die nicht den ganz typischen Bau von Tuberkeln besitzen, dafür zu erklären, falls nicht etwa Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden; und da Ribbert nach eigenen Angaben nur wenig Schnitte untersucht hat, ist die Berechtigung gegeben, die riesenzellenhaltigen Knötchen für Fremdkörpertuberkel zu halten, obgleich keine Fremdkörper gefunden wurden. Damit dürfte schon allein die Grundlage der Ribbertschen Behauptung zusammenfallen. Zum Schluss sei noch darauf hingewiesen, dass die oben ausgesprochene Vermutung von dem schlechten Nährboden, welchen das Blut und Organe Carcinomatöser vielen Mikroorganismen darbiete, durch die neueren Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes Carcinomatöser unserm Verständnis erheblich näher gerückt wird. Im allgemeinen dürfte durch die Blutverdünnung bei Krebskranken der Nährboden verschlechtert werden, während in einzelnen Fällen — namentlich bei Zerfall roter Blutkörperchen — auch wiederum besonders günstige Verhältnisse für Tuberkelbacillen und andere Mikroben im Körper Carcinomatöser geschaffen werden können.

δ) Parasitäre Ätiologie.

Litteratur.

1. Adamkiewicz, Untersuchungen über den Krebs und das Prinzip seiner Behandlung. Wien 1892. 134 S. mit 8 Tafeln.
2. Derselbe, Zur Krebsfrage. Fortschr. d. Med. 1893. Nr. 13.
3. Derselbe, Noch einmal der Krebs. Ebenda Nr. 15.
4. Derselbe, Zu Herrn Paltaufs Referat meiner Krebsarbeit. Wien 1893.
5. Albarran, Comptes rendus de la societé de biologie. 5. April 1889 u. Semaine médicale 1889. Nr. 15.
6. Alberts, J. E., Der heutige Stand der Krebsfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1890. 20. Nov.
7. Armaudet, Le cancer dans une commune de Normandie. Nature contagieuse et mode de propagation du mal. Union médic. 1889. Nr. 52.
8. Ballance, Considerations printing to cancer as infective disease. Vortrag gehalten auf dem VII. internationalen Kongress für Hygiene und Demographie zu London 1891. Referat im Ctbl. f. Bakteriologie. Bd. 10. S. 647.
9. Boice and Giles, On cell-enclosures in cancer. Transact. of the patholog. society of London 1893.
10. Borrel, Sur la signification des figures décrites dans les epithéliomes. Arch. de médec. expérim. et d'anat. pathol. II. p. 706.
11. Derselbe, Evolution cellulaire et parasitisme dans l'épithéliome. Montpellier 1892.
12. Burchard, E., Über ein Coccidium im Schleimkrebs des Menschen und seine Dauersporencyste. Virchows Arch. Bd. 131. S. 121.
13. Cattle, Observations on the cell enclosures met with in carcinoma. Brit. med. Journal 1893. S. 857.

14. Cazin, M., Contributions à l'étude des desgénérences cellulaires. Journal de l'anatom. et de la physiol. 1890.
15. Derselbe, La théorie parasitaire du cancer. Arch. général de médecine. Janv. 1892.
16. Claessen, J., Ein Beitrag zur Frage üb. die in Carcinomzellen gefundenen Einschlüsse. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie. Bd. 14. S. 1.
17. Coats, An adress on certain considerations in regard to the infective nature of cancer. Brit. med. Journ. Jan. 14. 1893.
18. Cornil, Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithéliome. Journ. de l'anatomie et physiol. 1891. p. 97.
19. Derselbe, Sur les greffes et inoculations de cancer. Bullet. de l'académie de méd. Nr. 25.
20. Délépine, Sheridan, Psorospermosis and its relation to malignant epithelial tumours. Vortrag gehalten auf dem 7. internat. Kongress f. Hygiene London 1891.
21. Derselbe, Cultivations of psorospermiae. Brit. med. Journ. Mai 1891. p. 1126 und Protozoa and carcinoma. Brit. med. Journ. Sept. 1892.
22. Eberth, Über Einschlüsse in Epithelzellen. Fortschr. d. Medizin. Bd. 8. Nr. 17.
23. Fiessinger, Ch., Nouvelles recherches sur l'étiologie du cancer. (Revue de médecine). Bd. XIII. 1893. Nr. 8.
24. Fischel, Fortschr. d. Med. Bd. X. Nr. 1.
25. Foà, P., Über die Krebsparasiten. Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. 12. S. 186.
26. Derselbe, Sui parasiti e sulla istologia patologic del cancro. (Archivio per le scienze med. Bd. 17. p. 253 u. Arch. italienneshe biologie. Bd. XX. Heft 1).
27. Galloway, The parasitism of Protozoa in Carcinoma. Brit. med. Journ. 1893. p. 217.
28. Geissler, Die Übertragbarkeit des Carcinoms. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 46. 1893. Nr. 3.
29. Graf, Über das Carcinom etc. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 50. S. 114.
30. Gueillot, Semaine médic. 1894. Nr. 50.
31. Hanau, Fortschr. d. Med. 1889.
32. Hansemann, D., Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste. Berlin 1893 bei A. Hirschwald; ferner Berliner klinische Wochenschrift 1893. Referat über die Arbeit Adamkiewicz.
33. Hauser, Das Cylinderepithel-Carcinom des Magens und des Dickdarms. Januar 1890 bei G. Fischer.
34. Hláva und Obrzut, Des inclusions coccidiformes du carcinome et de la psorospermosis de Darier. Mitteilung d. czechischen Franz-Josefs-Akad. d. Wiss. Prag 1893.
35. Kahane, Über das Vorkommen lebender Parasiten im Blute und in Geschwulstzellen bei Carcinomatösen. Ctbl. f. Bakteriologie. Bd. XII. S. 413.
36. Derselbe, Weitere Mitteilungen über das Vorkommen lebender Parasiten im Blute und in den Geschwulstzellen bei Carcinomatosen. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. XII. S. 629.
37. Karg, Das Carcinom. Festschrift f. Thiersch. Deutsche Ztschr. f. Chirurg. Bd. 34.
38. Kinscherf u. Bartsch, Über Krebsimplantation. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 11. Heft 2.
39. Klebs, E., Über das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 32.
40. Kossinsky, A., Über Physaliphoren in den Krebsgeschwülsten. Warschau 1890. Russisch.
41. Derselbe, Zur Lehre von der Schleimmetamorphose der Krebszellen. Centralbl. f. pathol. Anat. Bd. III.
42. Korotneff, A., Rhopalocephalus carcinomatosus n. g. und sp. Kor. (Krebsparasit). Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 13. S. 373.
43. Derselbe, Sporozoen als Krankheitserreger. Heft I: Untersuchungen über den Parasitismus des Carcinoms. Berlin 1893.

44. Kurloff, Zur Lehre von Carcinomparasiten. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. XV. S. 341.
45. Kürsteiner, Beiträge zur patholog. Anat. der Papillome und papillomatösen Krebse. Virch. Arch. Bd. 130.
46. Landerer, Über Metastasenbildung bei carcinomatösen Ovarialcysten. Zeitschr. f. Geburtshilfe. Bd. 31. S. 123.
47. Nassari u. Ferrari, E., Intorno ai supposti parassiti del cancro. La Riforma medica 1893. Nr. 154.
48. Derselbe, Sur les parasites du cancer. Compt. rend. de la soc. de biologie 1893. Nr. 443.
49. Metschnikoff, E., Note au sujet du mémoire de M. Soudakewitsch. Annales de l'Institut Pasteur 1892. S. 158.
50. Derselbe, Remarks on carcinoma and coccidia. Brit. med. Journ. 10. XII. 22.
51. Müller, Vitalis, Über celluläre Vorgänge in Geschwülsten. Virchows Archiv Bd. 130. S. 512.
52. Noeggerath, E., Beiträge zur Struktur und Entwickelung des Carcinoms. Wiesbaden 1892.
53. Neisser, Über den gegenwärtigen Stand der Psorospermienlehre. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 24. Ergänzungsheft S. 81.
54. Ohlmacher, A peculiar nuclear safranin reaction and its relation to the carcinoma and coccidia-question. The Journ. of the american medical Association 1893. Nr. 5.
55. Pawlowsky, Über parasitäre Zelleinschlüsse in sarkomatösem Gewebe. Virch. Arch. Bd. 133. Heft 1.
56. Pfeiffer, L., Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena G. Fischer 1891. II. Aufl. S. 202—208.
57. Derselbe, Untersuchungen über den Krebs. Die Zellerkrankungen durch Sporozoen. Mit 62 Textillustrationen und einem Atlas von 80 Mikrophotogrammen. Jena 1893. G. Fischer.
58. Derselbe, Parasitismus des Epithelcarcinoms sowie der Sarko-Mikro-Myxosporidien im Muskelgewebe. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 14. S. 118.
59. Pilliet, Coccidienähnliche Gebilde in Epitheliomen. Sitzung der anatom. Gesellsch. in Paris. Ref. Ctbl. f. pathol. Anat. Bd. II. 1891.
60. Plimmer, A note on parasitic protozoon lately found in cancer. Brit. med. Journ. 10. XII. 92.
61. Podwyssozki, W., Berichtigung die „Carcinom-Einschlüsse“ und die „Krebs-Parasiten betreffend. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 19. S. 551.
62. Derselbe und Sawtschenko, Über Parasitismus bei Carcinom nebst Beschreibung einiger in den Carcinomgeschwülsten schmarotzenden Protozoen. Ctbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde Bd. II. Nr. 16—18.
63. Power, Some effects of chronic irritation upon living tissues being first steps in a rational study of cancer. Brit. med. Journ. 14. X. 93.
64. Raum, Über granuläre Einschlüsse in Geschwulstzellen. Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 39. S. 137.
65. Ribbert, Neuere Arbeiten zur Ätiologie des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 1.
66. Derselbe, Über die Zelleinschlüsse bei Carcinomen. Ebenda 1891. S. 11 u. 882.
67. Ruffer, Preliminary note on some parasitic protozoa found in the cancerous tumors. Brit med. Journ. II. Juli 1892.
68. Ruffer and Walker, On some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journ. of pathol. and bacteriol. Oktober 1892.
69. Dieselben, Preliminary note on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Brit. med. Journ. 1892. Nr. 1646.
70. Ruffer and Plimmer, Further researches on parasitic protozoa found in cancerous tumours. The Journ. of pathol. and bacteriol. Okt. 1893.

71. Sawtschenko, Weitere Untersuchungen über schmarotzende Protozoen in den Krebsgeschwülsten. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 12. Nr. 1.
72. Schimmelbusch, C., Referat über das Buch von Adamkiewicz und Entgegnung. Fortschritte d. Med. 1893.
73. Schütz, Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt a. M. 1890 und über die protozoen- und coccidienartigen Mikroorganismen in Krebszellen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 35. 1890.
74. Schwarz, E., Über den Carcinom-Parasitismus. Beitr. z. klin. Med. u. Chirurgie. Wien 1895.
75. Shattock and Ballance, A short record of work done on the pathology of cancer during the last few years. Brit. med. journ. 1890. Vol. I. p. 563.
76. Siegenbeck van Heukelomm, Über intracelluläre Gebilde bei Carcinomen. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. I. Nr. 22. 1890 und Berichte vom X. internationalen med. Kongress zu Berlin 1890.
77. Sjöbring, Niels, Ein parasitärer protozoenartiger Organismus in Carcinomen. Fortschritte d. Med. 1890. Nr. 14.
78. Sorel, Du cancer en Normandie. Normandie médicale. 1890.
79. Spronk, H., Tumeurs malignes et maladies infectieuses. Annales de l'institut Pasteur 1892. S. 683.
80. Soudakewitsch, Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'homme. Annales de l'institut Pasteur V. Nr. 3. 1892 und Parasitisme intracellulaire des néoplasies cancereuses. Ebenda Bd. II. 1892. Nr. 8.
81. Derselbe, Über Erscheinungen der Metachromasie, welche von den in Carcinomzellen parasitierenden Sporozoen manifestiert werden. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 13. Nr. 451.
82. Steinhaus, J., Über abnorme Einschlüsse in den Zellkernen menschlicher Gewebe. Ctbl. f. allgem. Pathologie Bd. II. S. 593.
83. Derselbe, Bemerkungen zum Aufsatze „Über Carcinom“ von Dr. Karg. Ctbl. für pathol. Anat. Bd. II. S. 900.
84. Derselbe, Über Carcinomeinschlüsse. Virch. Arch. Bd. 126. S. 533 und weitere Beobachtungen über Carcinom-Einschlüsse. Ebenda Bd. 127. S. 175.
85. Steven and Brown, On the so-called parasitic protozoa of cancer. Journ. of pathology and bacteriol. Bd. II. p. 26.
86. Stroebe, Neuere Arbeiten über die Histogenese und Ätiologie des Caricnoms. Ctbl. f. path. Anat. u. allgem. Pathol. Bd. II. S. 403.
87. Derselbe, Die parasitären Sporozoen in ihren Beziehungen zur menschl. Pathologie, insbesondere zur Histogenese und Ätiologie des Carcinoms. Ctbl. f. patholog. Anat. Bd. V. S. 11.
88. Derselbe, Zur Kenntnis verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. Bd. 9. Heft 1.
89. Tillmanns Lehrb. d. allgem. Chirurgie.
90. Thoma, Über eigenartige parasitäre Organismen in den Epithelzellen des Carcinoms. Fortschritte der Medizin. Bd. 7. Nr. 11.
91. Török, L., Die neueren Arbeiten über die Psorospermien der Haut. Monatshefte für prakt. Dermatol. Bd. XV. Heft 5. 1. Sept. 1892.
92. Derselbe, Die protozoenartigen Gebilde des Carcinoms u. d. Pagetschen Krankheit. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. XVI.
93. Unna, Zur Kenntnis der hyalinen Degeneration der Carcinomepithelien. Dermatolog. Zeitschr. 1893.
94. Viguès, Contribution à l'étude du cancer. Paris 1893.
95. Vincent, Annales de micrographie. Dezbr. 1890.
96. Virchow, R., Bemerkungen über die Carcinom-Einschlüsse. Virch. Arch. Bd. 127. S. 188.

97. Virchow, R., Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 111.
98. Woodhead, The Morton-Lecture on cancer and cancerous disease. Brit. med. Journ. I. p. 954. 1892.

Die Auffassung, dass das Carcinom eine durch Parasiten erzeugte Neubildung ist, hat bis jetzt ihre Hauptstütze weniger in den positiven Befunden, als in allgemeinen Überlegungen und Analogieen gefunden. Nachdem für viele Infektionskrankheiten Spaltpilze als Erreger nachgewiesen waren, und das auch bei den chronischen Krankheiten, in deren Verlauf es zur Gewebsneubildung kommt, gelungen war, glaubte man auch etwas Ähnliches für die bösartigen Neubildungen annehmen zu dürfen, zumal es auf der Hand liegt, dass die auffallende Erscheinung der Progredienz am einfachsten durch das Vorhandensein organischer Krankheitserreger erklärt werden könnte. Dass die Versuche Spaltpilze als Erreger autonomer Neubildungen, insbesondere des Carcinoms nachzuweisen, bis jetzt misslungen sind, braucht hier nicht näher nachgewiesen zu werden und es würde Zeit- und Raumverschwendung sein, wenn wir uns hier weiter mit den Arbeiten Scheuerlens, Frankes, Schills, Koubasoffs, Frëires und vieler anderer näher beschäftigen wollten. Es genügt hier festzustellen, dass nach diesen missglückten Arbeiten die Auffassung, dass Spaltpilze die Erreger des Carcinoms sind, wohl allgemein — auch von den bakterienfrohsten Autoren — fallen gelassen ist. Ebensowenig haben die Versuche, höher organisierte Pilze als Erreger des Carcinoms nachzuweisen zu einem positiven Resultat geführt; Russels Sprosspilze entpuppten sich als Zellgranula und Mafuccis Angaben über das Vorkommen echter Blastomyceten in epithelialen Neubildungen sind ebenfalls noch sehr bestätigungsbedürftig. So blieb denn den Anhängern der parasitären Theorie nichts anders übrig als sich aus dem Reich der niedern Pflanzen in das der Tiere zu begeben, und Protozoen als Carcinomerreger zu suchen. Berufene und Unberufene, erfahrene Gelehrte und Anfänger haben denn auch zusammengewirkt, um in wenigen Jahren eine nicht unbeträchtliche Litteratur über die Carcinomprotozoen zu schaffen. Bevor wir auf diese einen kritischen Blick werfen, wollen wir zunächst diejenigen Punkte berücksichtigen, welche vom allgemein-pathologischen Standpunkte aus für die parasitäre Theorie der Carcinome angeführt werden können. — Eine Reihe von Autoren weist darauf hin, dass die Ähnlichkeit zwischen Carcinomen und Infektionskrankheiten, besonders der Tuberkulose so gross wäre, dass man eine parasitäre Ätiologie unbedingt annehmen müsse (Paget), die Unterschiede wären nicht grösser, wie zwischen den einzelnen Infektionskrankheiten untereinander (Shattock und Ballance).

Billroth steht der parasitären Theorie sehr sympathisch gegen-

über, weil ja bei manchen Sporozoenerkrankungen Epithelwucherungen nachgewiesen wären. Auch die gelungenen Übertragungsversuche von Ratte auf Ratte (Hanau), von Hund auf Hund (Wehr), sowie die Fälle von Kontaktinfektionen und Impfrecidiven beim Menschen, auf welche in Kapitel 4 näher eingegangen wird, werden für die parasitäre Ätiologie angeführt; ebenso die von Hahn, v. Bergmann und Cornil (19) berichteten Impfversuche am Menschen. Andere Autoren, wie Landerer (46), sehen besonders auch in der Metastasenbildung eine grosse Ähnlichkeit mit infektiösen Krankheiten. Auch Virchow (97) hat sich hierzu nicht unbedingt ablehnend gestellt, indem er geradezu erklärt, „dass der Versuch, alle Erscheinungen der Krebswucherung bis zur Dissemination und Metastase auf die Verbreitung von Krebszellen zurückzuführen, keineswegs durch anatomische oder experimentelle Erfahrungen so sicher unterstützt sei, dass für einen anderen Modus der Erklärung kein Raum übrig bliebe.“ Freilich erscheint von allen Momenten, die für eine Analogie mit den infektiösen Erkrankungen sprechen, die Metastase am wenigsten geeignet. Während bei den metastatischen Infektionskrankheiten nur die Infektionserreger verschleppt werden und die Zellneubildungen von den alten Zellen des befallenen Ortes ausgehen. verhält es sich beim Carcinom, wie unten noch näher zu erörtern, gerade umgekehrt, die Zellen des primären Krebses werden verschleppt und die des sekundär befallenen Organes verhalten sich völlig passiv. — Auch die positiven Impfresultate und Beobachtungen über Impfrecidive und Kontaktinfektion sind zum mindesten mehrdeutig. Hanau (31), der fast der einzige ist, der über wirklich gelungene Übertragungsversuche verfügt, hat sich bekanntlich gegen die infektiöse Theorie ausgesprochen und hat darauf hingewiesen, dass die gelungenen Übertragungsversuche im wesentlichen nichts anderes darstellen, als Metastasenbildungen; auch hier werde die kranke Epithelzelle übertragen, die sekundären Knoten gehen, wie bei den Metastasen des Menschen, auch immer von den verschleppten Epithelzellen, nicht aber von infizierten Zellen des Mutterbodens aus. — Die Fälle von Impfrecidiven etc. beim Menschen, sowie die Übertragungsversuche von Krebspartikeln bei bereits carcinomatösen Individuen sind natürlich noch viel weniger beweisend. Die Versuche von Hahn und v. Bergmann sind in der That unnötig gewesen und haben unsere Kenntnisse in keiner Weise gefördert, indem sie experimentell nichts anderes erzielten, als was bei den disseminierten Krebsknötchen des Peritoneum von der Natur in viel vollendeterer Weise geleistet wird. Man könnte hier auch darauf hinweisen, dass solche Übertragungen deswegen völlig unbeweisend für die parasitäre Theorie sind, weil es sich bereits um carcinomatöse Individuen handelt, welche also für Krebs disponiert sind. — Weiter hat man die Beobachtungen über „endemisches“ Vorkommen des

Carcinoms für die parasitäre Theorie verwerten wollen. L. Pfeiffer, Fiessinger (23), Armaudet (7), Gueillot (30), Sorel (78), Viguès (94) haben angeblich endemisches Auftreten des Carcinoms beobachtet. Armaudet und Sorel haben namentlich auf die Häufigkeit der Krebserkrankungen in der Normandie hingewiesen, Viguès stellte fest, dass unter 74 Todesfällen, die in den Jahren 1880—87 in Cormeilles vorkamen 11 Krebsfälle = 15% waren, Gueillot behauptet sogar, dass es richtige Krebshäuser giebt, in denen die Bewohner ohne jede Blutsverwandtschaft nach oder nebeneinander an Krebs erkrankten. Graf (29) hat festgestellt, dass unter 1794 Carcinomen, die während einer Reihe von Jahren in den Jenenser Kliniken beobachtet wurden, sich 1455 Krebse ziemlich gleichmässig auf 785 verschiedene Ortschaften verteilten, während 339 Fälle sich auf 7 Städte verteilten; aber auch hier fand sich nur, dass die volkreichsten Städte die meisten Krebsfälle hatten, so dass von einem wirklich endemischen Vorkommen keine Rede sein kann; wie überhaupt alle die angeführten Angaben sehr mehrdeutig sind und keineswegs wichtige Stützen für die parasitäre Theorie abgeben. Andererseits muss man aber auch zugeben, dass die Thatsache der so selten gelingenden Übertragungen von Tier auf Tier — die vielen erfolglosen Übertragungsversuche von Shattock und Ballance (75), Klebs (39), Israel, Tilmanns (89), Alberts (6) u. a. — nicht gegen die infektiöse Theorie spricht; man könnte sogar gerade das nur ausnahmsweise Gelingen für die Protozoentheorie verwerten; denn auch bei den Coccidien der Kaninchenleber gelingt die Übertragung durchaus nicht ohne weiteres, weil die Coccidien in der Leber nicht mehr in dem Stadium vorhanden sind, in dem sie sich sofort im Tierkörper vermehren können. Ähnliches wäre auch allenfalls in Carcinomen möglich, dass die Protozoen auch dort nur an wenigen Stellen und in geringer Menge in einem Stadium vorhanden sind, dass sie ohne weiteres übertragungsfähig wären. — In anderen Punkten würde die parasitäre Theorie entschieden keine Schwierigkeit bieten, oder sogar uns vieles besser erklären, als bisher möglich; das gilt besonders von dem Verhältnis zwischen chronischer Entzündung und Carcinom; wir können vorläufig durchaus noch nicht sagen, warum in einem Falle an chronische Reize Carcinom anschliesst und in einem andern nicht; wären Parasiten mit im Spiele, so wäre die Erklärung einfach und wir würden nur anzunehmen brauchen, dass mit dem Trauma oder dem chronischen Reize die Carcinomparasiten in das betreffende Organ hineingelangten. Auf die grossen Schwierigkeiten, welche aber die parasitäre Theorie neu schaffen würde, soll hier zunächst noch nicht eingegangen werden. —

Unter den sehr verschiedenartigen Dingen, welche als Protozoen in

Carcinomen bis jetzt beschrieben sind, kann man im wesentlichen drei verschiedene Gruppen unterscheiden: 1. Die intranukleären Gebilde; 2. die extranukleären Zelleinschlüsse; 3. die extracellulären Gebilde. — Während von einer Reihe von Autoren die intranukleären Gebilde allein oder vorwiegend beschrieben werden (Thoma (90), Sjöbring), sprechen die meisten anderen Autoren alle drei Arten von Bildungen als parasitäre Gebilde an. Im einzelnen und vor allem in Bezug auf die Entwickelungsgeschichte differieren dagegen die Ansichten sehr erheblich. Es ist unmöglich, hier alle Arbeiten ausführlicher zu referieren und es muss genügen, eine Reihe der prinzipiell wichtigsten Arbeiten kurz zu besprechen. — Es seien hier zunächst diejenigen Untersuchungen erwähnt, die, wie die meisten, an gehärteten Material und gefärbten Präparaten gewonnen sind. Als Härtungsflüssigkeiten wurden mit Vorliebe Sublimatlösung, Flemmingsche oder Hermannsche Lösung benutzt; zur Färbung die verschiedensten Farbstoffgemische (Biondische Lösung, Hämatoxylin-Eosin, Safranin und Methylenblau etc.), um womöglich die fremdartigen Einschlüsse durch differente Färbungen hervorzuheben.

Sjöbring (77) schildert kleine, runde protoplasmatische Gebilde, die in die Zelle eindringen und sich bald in den Kern begeben, wo sie wachsen, dann ausgestossen werden und noch eine Zeit lang im Zellinhalt liegen bleiben. Allmählich strecken die sich vergrössernden, als Sarkoden bezeichneten Formen Ausläufer aus, zerstören die Kerne der Epithelzellen und beginnen zu sporulieren. Sie bilden 20—30 Sporen, die in einer gemeinschaftlichen Hülle (Sporencyste) liegen. Nach der Bildung der Sporencysten wachsen die jungen Sporen heran und schlüpfen dann, wie aus dem Befunde leerer Sporenhüllen geschlossen werden kann, nachdem sie die Kapsel gesprengt haben, als Sarkoden wieder heraus. — Sjöbring erklärt diese Gebilde für Mikrosporidien, die den Organismen der Pébrinekrankheit am nächsten stehen. — Andere Autoren rechnen die Zelleinschlüsse zu den Coccidien. Soudakewitsch (80, 81) will solche in 110 Carcinomen gefunden haben, oft allerdings sehr spärlich, was daran liegen soll, dass die Methoden zur Darstellung der Mikroben noch nicht ganz zuverlässige sind. Die deutlichsten Befunde wurden an einem Pankreascarcinom erhoben, wo die Parasiten sowohl in hypertrophischen, als in sich karyokinetisch teilenden Zellen gefunden wurden. Die Gebilde lagen fast ausschliesslich intracellulär, wurden aber auch deutlich extracellulär beobachtet. Die Grösse der Zelleinschlüsse soll zwischen der eines Kernes und einer Carcinomzelle schwanken; die meisten besassen etwa die Grösse eines Zellkernes. Sie bilden helle, scharf konturierte runde oder ovale Vakuolen, in denen sich wiederum färbbare Körperchen von verschiedener Gestalt befinden; bald sind sie rundlich oder oval, bald sichelförmig, sternförmig verzweigt, rosettenartig oder auch ganz unregelmässig. Die grösseren Formen zeigen oft eine doppelt konturierte Kapsel und auffallende Segmentierung des Kapselinhalts, was Soudakewitsch auf einen Sporulationsvorgang zurückführt. Da ein Teil der angeblichen Parasiten grosse Ähnlichkeit mit Zellkernen besass, so weist Soudakewitsch auf einen Punkt hin, der es gestatten soll, auch hierbei eine deutliche Unterscheidung zu geben: die sogen. Metachromasie der Carcinomsporozoen. Bei Präparaten, die in Osmiumsäure oder Flemmingscher Lösung konserviert waren, konnte nämlich ein differentes Verhalten der Zellkerne und der Einschlüsse gegenüber Ranvierschem Hämatoxylin, Safranin, Methylenblau nachgewiesen werden. In Bezug auf die Einzelheiten sei auf das Original verwiesen. Die Ansicht von Soudakewitsch, dass die von ihm beschriebenen Formen tierische Parasiten

sind, wird auch von Metschnikoff (49) geteilt, der allerdings darauf aufmerksam macht, dass der Formen- und Entwickelungskreis der Parasiten noch keineswegs erschöpft sei und weiterhin betont, dass auch Pseudococcidien in Carcinomen vorkommen; so dürften die als Sporen beschriebenen sichel- und navicellenartigen Körperchen keineswegs mit Sicherheit als solche betrachtet werden. — Im Gegensatz zu Soudakewitsch giebt Foà (25, 26) an, nur selten in Carcinomen Gebilde gefunden zu haben, die mit irgend einer Sicherheit als parasitäre Gebilde aufgefasst werden dürften. Zwar legt auch Foà grosses Gewicht auf die Metachromasie, aber sie ist anders, wie sie Soudakewitsch beschreibt und ebenso weicht auch die Beschreibung seiner Zelleinschlüsse von denen Soudakewitschs erheblich ab. Während letzterer seine Zelleinschlüsse fast regelmässig, wenn auch in wechselnder Anzahl findet, konnte Foà unter 70 untersuchten Krebsen nur 4mal solche Formen finden, die er mit einiger Sicherheit zu den Parasiten rechnen kann; er giebt auch direkt an, dass die von Soudakewitsch beschriebenen Formen keineswegs alle Protozoen gewesen sind. Während er zunächst die deutlichsten Formen in einem Mammakrebs gefunden hatte, gab er später (auf dem internationalen Kongress in Rom) an, dass sie öfter und auch in metastatischen Knoten vorkommen; in zweifelhaften Fällen soll sogar die Diagnose durch die Gegenwart der charakteristischen Zelleinschlüsse gesichert werden. Die Gebilde bestehen aus einem centralen, mit dünnem Protoplasma und doppelt konturierter Kapsel umgebenen Körperchen; die Kapsel lässt mitunter feine, regelmässige Streifung erkennen, das Protoplasma ist zuweilen eigentümlich eingekerbt, so dass ein kokardenartiges Aussehen entsteht oder es ist regelmässig segmentiert, wodurch das Körperchen Rosettenform erhält. Die Segmente trennen sich aber nicht von einander, so dass sie keinenfalls die Bedeutung von Sporen besitzen können; vielmehr sollen die Sporen aus dem centralen Körperchen entstehen, welches gleichzeitig mit Atrophie des Protoplasmas in viele kleine Kugeln zerfällt. — Die Epithelzellen, welche die Körper enthalten, zeigen nie Teilungen, sondern werden allmählich nekrotisch; vielmehr soll die Zellwucherung sich im Umkreise der Zone entwickeln, welche die Parasiten enthält. — Burchardt (12) glaubte in einem metastatischen Schleimkrebs des Ovarium Coccidien gefunden zu haben. In einer sehr grossen Zelle erschien der stark mit Hämatoxylin färbbare Kern eingedrückt durch eine runde dünnwandige Cyste; innerhalb welcher traubenförmige von fünf oder mehr rundlichen Körpern, die Burchardt für Sporen hielt, gebildete Massen lagen; das ganze soll die Dauercyste eines Coccidiums darstellen. Charakteristisch für sie ist es, dass sie meist rund, selten oval ist und stets in der Zellsubstanz, nie im Kern liegen; es besteht eine besondere Keimkapsel in der die Sporen, mindestens fünf an der Zahl, liegen. Bemerkenswert ist noch, dass nach Burchardt — im Gegensatz zu Foà — die Sporen durch Hämatoxylin nicht färbbar sind. Auch Clarke und Galloway (27), welche im allgemeinen die Beobachtungen von Sjöbring, Soudakewitsch, Sawtschenko, Foà u. a. bestätigen und wenig neues bringen, weichen wieder in einigen Punkten von den genannten Untersuchungen ab; so schildert Galloway die Parasiten bald als intraprotoplasmatische, bald als intranukleäre Gebilde; zu Kernfarbstoffen sollen sie sich im ganzen ablehnend verhalten. —

Im scharfen Gegensatz zu den eben erwähnten Autoren, deren Untersuchungen doch eine Reihe von Übereinstimmungen zeigen, stehen die Angaben von Podwyssozki und Sawtschenko.

Der Gegensatz bezieht sich im wesentlichen auf folgende Punkte: 1. sind die Parasiten nie Kernschmarotzer; 2. sind sie meistens sehr klein, so dass sie nur mit sehr starken Vergrösserungen deutlich wahrgenommen werden können; 3. das Protoplasma der Sporozoen zeigt keine Metachromasie, verhält sich vielmehr zu Anilinfarbstoffen ebenso wie das Protoplasma der Geschwulstzellen; 4. die Parasiten sind niemals eingekapselt, und können daher nicht zu den Coccidien gerechnet werden; sie sind vielmehr Amöbosporidien, die viel Ähnlichkeit besitzen mit den Hämatozoen der Vögel. Im einzelnen haben allerdings auch Podwyssozki (61, 62) und Sawtschenko (71) im Anfang manches beschrieben, was mit den Befunden früherer Autoren übereinstimmt, wovon aber der von Sawtschenko auf dem

5. Pirogowkongresse der russischen Ärzte eingenommene Standpunkt bedeutend abweicht. Auch in den ersten Mitteilungen, die von Abbildungen begleitet waren, fielen zwei verschiedenartige Formen auf: kleinere und grössere, die bald einzeln, bald multipel in den Zellen lagen und sowohl in Zellen mit ruhenden, wie mit sich teilenden Kernen gefunden wurden. Nach der neuesten Auffassung von Sawtschenko wäre folgendes über die in Krebsen schmarotzenden Sporozoen festzustellen: 1. sie bestehen auf allen Entwickelungsstufen aus einer protoplasmatischen und Kernsubstanz, die sich mit Anilinfarben gut tingiert. Ihr Protoplasma verhält sich ebenso wie das der Geschwulstzellen; die mit einer Kapsel versehenen und Metachromasie zeigenden coccidienartigen Gebilde sind keine Sporozoen, sondern Schleimvakuolen, die durch Eindringen der Sporozoen in das Protoplasma der Krebszelle hervorgerufen werden. 2. Die Parasiten sind meist sehr klein und nur selten leukocytenähnlich, die ausgewachsene amöboide Form ist kugelig oder oval und besitzt granuliertes Protoplasma und einen intensiv färbbaren Kern. 3. Die Fortpflanzung geschieht nach dem bei Gregarinen und Coccidien vorkommenden Typus; die Chromatinsubstanz des Kernes zerfällt in kleinste Körnchen, die sich bei den grösseren Formen regelmässig an der Peripherie gruppieren, während sie bei den kleineren unregelmässig in den verschiedenen Teilen des Protoplasmas sitzen zu bleiben scheinen. Die Details der Sporenbildung scheinen Ähnlichkeit mit dem zu haben, was neuerdings Podwyssozki über die Sporulation bei Coccidium oviforme der Kaninchenleber beobachtet hat. Es wandeln sich nämlich die Sporen bald in fischförmige oder spindelige Körperchen mit homogenem Protoplasma und kleinem, endständig gelegenen Kern um; auch ist die Zahl der Sporen, ebenso wie bei Coccid. oviforme, nicht konstant. 4. Die Sporen gelangen nun in das Protoplasma derselben oder einer benachbarten Zelle und rufen hier die Bildung von Schleimvakuolen hervor; ein Teil der Sporen wird frühzeitig kugelartig und wandelt sich wieder in die amöboide Form um, ein anderer Teil wird stärker ausgezogen, birnförmig, ja froschlarvenähnlich. Diese ähneln sehr den entsprechenden Stadien der Hämatozoen; erst nach längerem Verweilen wandeln sich auch diese Formen in kugelige oder amöboide um. 5. Sowohl die embryonalen, wie die amöboiden Formen scheinen beweglich zu sein; ja sie wandern von einer Zelle in die andere und schleppen auch die Schleimvakuolen der Zellen mit sich, in den Vakuolen scheinen mitunter tote Sporozoen zu liegen. 6. Die Parasiten kommen nicht nur in den Krebszellen sondern auch — in Lymphdrüsenmetastasen — in Endothelzellen der Lymphräume oder (in Mammakrebsen) in Bindegewebszellen vor. Wegen des Mangels an eingekapselten Parasiten dürfen sie nicht zu Coccidien gerechnet werden, sondern zu den Amöbosporidien, die viel Ähnlichkeit mit den Hämatozoen der Vögel besitzen. —

Wiederum einen völlig abweichenden Standpunkt nehmen Ruffer (68—70) und seine Mitarbeiter Walker und Plimmer (60) ein, welche ihre Befunde hauptsächlich an Brustkrebsen machten und ein grosses Gewicht auf das Verhalten der Zelleinschlüsse zur Biondischen Färbung legen. Gerade mit Rücksicht auf die Ergebnisse dieser Färbung halten sie eine Verwechslung mit Zell- und Kerndegenerationen für ausgeschlossen; die bald intra- bald extranukleär gelegenen Zelleinschlüsse, finden sich meist am Rande der Krebsknoten reichlichst in der Wachstumszone und können in degenerierten Partieen ganz fehlen; je rascher die Carcinome wachsen, um so reichlicher finden sich auch die Einschlüsse. Mit Foà stimmen Ruffer und seine Mitarbeiter darin überein, dass sie die Parasiten nie in sich mitotisch teilenden Zellen, wohl aber in ihrer Nähe fanden. Im übrigen halten sie jedoch die von Soudakewitsch, Podwyssozki u. a. beschriebenen Formen lediglich für Degenerationsformen, so auch die von vielen Autoren als Sporen gedeuteten sichelförmigen Körper; ebensowenig schliessen sich Ruffer und seine Mitarbeiter der Meinung von Sjöbring, Foà u. a. an, dass die radiäre Teilung und Segmentierung des Parasitenprotoplasmas als Sporulation zu deuten sei, da sie niemals aus diesen Formen junge Parasiten hervorgehen sahen; sie glauben vielmehr, dass es sich hier um Degenerationserscheinungen der Parasiten oder auch nur durch die Härtung hervorgerufene Artefakte handelt. Nach ihren Untersuchungen ist der Entwickelungsgang vielmehr etwa folgender:

Zunächst teilen sich die Parasiten in 2 Individuen oder ein Vielfaches von 2, wobei der Kern sich verlängert und sich durch Querteilung allmählich 2 Kerne abschnüren, die zunächst durch einen Faden mit einander verbunden bleiben; erst darauf folgt die Teilung der Kapsel, so dass 2 durch ein Septum getrennte Kern- und Protoplasmahälften vorhanden sind; erst darauf reist die Verbindung zwischen den Kernen ein. Wenn eine mehrfache sich rasch wiederholende Teilung der Tochterindividuen eintritt, so entstehen rosettenförmige Gebilde. Sporocysten treten bei der Teilung nicht auf, vielmehr umgiebt sich jeder junge Parasit mit einer eigenen Kapsel. Oft beteiligt sich ein Stück des Parasitenkerns nicht an der Teilung und bleibt als sogen. „Restkörper" zurück. Alle diese Entwickelungsformen sind sowohl bei kleinen wie bei grossen Parasiten aufzufinden, treten aber am deutlichsten bei denen mittlerer Grösse hervor. — Trotz dieser verhältnismässig genauen Schilderung der Entwickelungsvorgänge der Parasiten halten es die Verf. doch nicht für möglich, eine genauere Klassifizierung derselben vorzunehmen und rechnen sie schlechthin zu den Sporozoen. —

Ganz von den bisher berichteten Arbeiten abzutrennen, sind die Untersuchungen von Korotneff (42, 43), Kurlow (44), L. Pfeiffer (56—58) und Adamkiewicz (1—4), welche nicht nur Zelleinschlüsse, sondern vor allem auch die bisher von allen Seiten für Zellen des menschlichen Körpers gehaltenen Zellen für parasitäre Gebilde erklären. Am offensten haben allerdings nur Adamkiewicz und L. Pfeiffer erklärt, dass epitheliale Krebszellen selbst die Parasiten sind, aber auch bei Korotneff und Kurlow zeigt einen Blick auf ihre Abbildungen, dass sie namentlich solche Zellen, die man bisher als invaginierte Krebszellen auffasste, für Parasiten halten, weshalb sie auch die meisten Formen innerhalb oder dicht neben den sogen. Krebsperlen finden. Korotneffs Parasit soll in 3 Hauptformen auftreten: 1. als Gregarine, 2. als Coccidie, 3. als Amöbe. — Als wichtigste erscheint ihm die Amöbenform, die er als Amoeba kachexica bezeichnet, weil sie das Toxin der Krebskachexie produzieren soll. Sie besitzt granuliertes Protoplasma und deutlichen, oft länglichen Kern, ist aktiv beweglich und kann daher aus dem Epithel ins Bindegewebe wandern: nachdem sie sesshaft geworden und sich encystiert hat, beginnt die Fortpflanzung, indem der Kern zerfällt, das Protoplasma sich verdichtet und es entstehen Zooiten und Sporozooiten die in grösserer Anzahl in der Amöbe liegen können. Der Sporozooit, der nur einen undeutlichen Kern besitzt und von ovaler Gestalt ist, bildet nach Abwerfen der Kapsel immer nur wieder Amöben; der Zooit kann sich entweder zu einer — in ihrer ausgebildeten Form sterilen — Gregarine (dem Rhopalocephalus carcinomatodes) entwickeln oder zu einer Coccidie auswachsen. Die Gregarinenform hat ein bandartiges, cestodenähnliches Aussehen und besitzt einen verdickten Kopf, der sich in einen länglichen Körper fortsetzt; der Zellinhalt ist feinkörnig, im Kopf liegt ein fleckenartiger Kern. In der Nähe der ausgewachsenen Gregarine findet man zahlreiche junge kernhaltige Parasiten von keulenförmiger Gestalt innerhalb von Carcinomepithelien. Ein anderer Teil der Zooiten dringt dagegen in eine Zelle ein, encystiert sich dort, wird dabei rund, erhält einen deutlichen Kern, und nimmt Coccidienform an. Diese Coccidie kann nun in benachbarte Zellen überwandern, worauf unter Zerfall des Kernes und Verdichtung des Protoplasmas die Fortpflanzung zu Zooiten und Sporozooiten stattfindet. — Der ganze Entwickelungsgang ist somit ein sehr komplizierter und ähnelt noch am meisten dem des Amoebidium parasiticum aus der Gruppe der Amöbosporidien. Kurlow hat zwar nach seinen Abbildungen zu urteilen die gleichen Gebilde vor sich gehabt, wie Korotneff, stimmt aber doch nicht in allen Punkten mit ihm überein; vor allem vermisste er die Zooiten und Sporozooiten und konnte überhaupt einen genauen Entwickelungsgang nicht feststellen. Zunächst findet er — meist in einer Vakuole der Krebszelle — Körperchen, die mit zunehmendem Wachstum den Kern der Epithelzelle bei Seite drücken, und bald sehr klein, bald sehr gross sind, so dass sie selbst die grössten Krebszellen an Grösse übertreffen; sie enthalten 1—3 Kerne, die sich mit alkalischen Anilinfarbstoffen stärker färben, als der Zellinhalt; mitunter enthalten die Körperchen dunkelbraunes Pigment; ihre Gestalt ist nicht immer rundlich, weil sie häufig Pseudopodien besitzen, deren Durchmesser das zehnfache des Körperchens betragen kann; diese Pseudopodien, welche bald sehr fein, bald sehr dick sind, scheinen wirkliche Bewegungsorgane zu sein, da sie in

benachbarte Zellen eindringen und ihnen anhaften. Wenden wir uns nun zu den Untersuchungen von Pfeiffer und Adamkiewicz, so sind dieselben z. T. bereits dadurch charakterisiert, dass beide von dem Standpunkt ausgehen, dass im Carcinom tierische Parasiten vorhanden sein müssen. Pfeiffer untersuchte hauptsächlich innerhalb quergestreifter Muskulatur gelegene Krebszellennester, ohne allerdings anzugeben, ob es sich um Metastasen, fortgewucherte Abschnitte oder angeblich primäre Krebse handelte, und fand, dass die mit jungen Krebszellen gefüllten Teile des Perimysium internum und die sich bei der Krebswucherung ausbildenden Muskelzellenschläuche grosse Ähnlichkeit darbieten mit Protozoeninfektionen, wie sie bei verschiedenen Tieren vorkommen; zum Vergleich werden die Miescherschen Schläuche beim Schwein, Mikrosporidien bei Schildkröten und Fröschen, sowie die Myxosporidienkrankheit in der Muskulatur der Barbe herangezogen. Die scheinbar gewucherten Muskel- und Krebszellen sollen demnach die Parasiten sein, denen in bestimmten Stadien die Eigentümlichkeit zukommt, den Gewebszellen zum Verwechseln ähnlich zu sehen. Die zoologische Stellung und der Entwickelungsgang ist allerdings noch nicht genügend geklärt; doch scheinen sie den Amöbosporidien am nächsten zu stehen, die Aimé Schneider als eine besondere Gattung gekennzeichnet und dadurch charakterisiert hat, dass ihnen neben der direkten Teilung der amöboiden Formen noch eine Fortpflanzung durch Dauersporen zukommen soll. Als amöboide Form sieht Pfeiffer beim Krebsparasiten die Gebilde an, die bis dahin als Leukocyten und Wanderzellen beschrieben wurden und zum Teil die „zellige Infiltration" des Carcinoms ausmachen; als Dauerformen beschreibt er die intracellulären, cystenartigen Vakuolen, wie sie auch Soudakewitsch u. a. abbilden, weil sie nach seiner Meinung nicht durch Zelldegenerationen zu erklären sind.

Der von Adamkiewicz verteidigte Standpunkt, der dem Pfeifferschen sehr nahe steht, dass die Krebszellen selbst die Parasiten sind, denen er den stolzen Namen „Coccidium sarcolytus" zuerteilt hat, wird weniger durch histologische Untersuchungen, als durch allgemeine Spekulationen und Tierexperimente begründet. Da alle Versuche einen spezifischen Krebserreger nachzuweisen fehlschlugen, sich aber eine Giftigkeit des Krebsgewebes nachweisen liess, so schliesst Adamkiewicz daraus, dass die Krebszellen selbst die Parasiten sind. Er impfte zahlreiche Kaninchen mit kleinen Partikeln frischen Carcinomgewebes in das Gehirn und fand, dass die Tiere dann bald unter Erscheinungen zu Grunde gehen, die auf eine Protozoeninfektion hindeuten, da eine ähnliche Toxinwirkung gefunden wurde, wie Pfeiffer sie für den Inhalt von Sarkosporidiencysten angiebt. Man findet dann in entfernteren Stellen im Gehirn, Zellen, die dem Gehirn an sich fremd sind und von Leukocyten oder jungen Carcinomzellen nur schwer unterschieden werden können; da man ferner sieht, dass die übertragenen Carcinomstückchen z. T. ihren Zellinhalt eingebüsst haben, so hält Adamkiewicz die im Gehirn diffus verbreiteten Zellen für wandernde Krebszellen und die Krebszellen selbst für den Krebserzeuger, den schmarotzenden Protozoen und auch L. Pfeiffer erklärt (Untersuch. über den Krebs, S. 142), dass Adamkiewicz den „hochwichtigen Beweis erbracht hat, dass Krebszellen auf einen passenden Nährboden (das lebende Kaninchengehirn) zunächst sich vermehren und wandern, im Zoosporenwachstumsstadium".

Endlich müssen noch die Untersuchungen von Kahane (35, 36) erwähnt werden, der die lebenden Krebsparasiten sowohl im Blute, wie in den Gewebszellen nachgewiesen haben will. In zwei Mitteilungen berichtet dieser Forscher, dass er besonders im Blute Carcinomatöser, aber auch in den Geschwulstzellen Gebilde gefunden habe, die besonders durch ihre Eigenbewegung, ihren Glanz und ihre tinktoriellen Eigenschaften ausgezeichnet, als protozoenartige Parasiten angesehen werden müssen. Dieselben kommen sowohl innerhalb, als zwischen den Geschwulstzellen vor und finden sich im cirkulierenden Blute wohl ausschliesslich frei vor; auch die scheinbar in roten Blutkörperchen liegenden Gebilde lagen, wie genauere Beobachtung lehrte, nur auf den roten Blutscheiben. Es werden 5 Formen unterschieden, die in einer Tabelle zusammengestellt sind.

Grösse und Gestalt der Parasiten	Lichtbrechungsvermögen	Struktur und Beweglichkeit	Verhalten zu den Zellen und roten Blutkörpern	Fortpflanzung
1. kleine, rundliche Formen 1 μ	sehr stark lichtbrechend	homogen; sehr lebhaft beweglich	meist ausserhalb der roten Blutkörperchen, gelegentlich endoglobulär; in den Geschwulstzellen nicht nachweisbar	Sporulationsform von Form 5
2. kleine runde auch birnförmige Gebilde 2—3 μ lang	wie 1	wie 1	manchmal endoglobulär; oft mit dünnem Stiel den roten Blutk. anhaftend, meist frei im Blute; als bewegliche Einschlüsse in den Geschwulstzellen beobachtet	unbekannt
3. mittelgross, meist oval 3—4 μ; mit fein gezähnelten Rändern	schwach lichtbrechend, oft sehr zart	fast homogen od. fein granuliert, nur undulierende Bewegungen	frei im Blute; weder in Blut- noch Geschwulstzelle nachgewiesen	Sporulation von 5 gleichzeitig mit 1 beobachtet
3a. 4—5 μ lang, oval, sonst wie 3	stärker lichtbrechend, schwach grünlichglänzend	erdbeerartig, feinstachelig	frei im Blute	unbekannt
4. mittelgross, kleeblattförmig, glatte Kontur (relativ seltene Form)	enthalten 1 — 3 sehr stark lichtbrechende Körperchen	lebhaft bewegl., starke Drehbewegungen in den Kleeblattformen, in jedem Blatt ein glänzendes Körnchen	meist frei im Blute	unbekannt
5. Grosse, runde oder längsovale Formen 8—10 μ	meist gering	Plasma zart granuliert; minimal beweglich	frei im Blute; bei schwerer Carcinom-Kachexie zahlreich im Blute. 1mal als Einschluss in einer Geschwulstzelle beobachtet	Mutterform von 1 und 3

Als besonderer Befund wird noch hervorgehoben, dass es einmal gelang den Sporulationsvorgang eines Parasiten in direkter Weise zu beobachten. In einer Carcinomzelle wurde ein ziemlich grosses rundliches Gebilde beobachtet, das sich zunächst in der Wirtszelle hin- und herbewegte, dann aber austrat, wobei es verkleinert und stärker lichtbrechend erschien. Dieses Gebilde schnürte dann kleinere und grössere Körperchen von sich ab, die sogleich Eigenbewegungen erkennen liessen. Im übrigen wird noch betont,

dass eine gewisse Ähnlichkeit mit den Hämatozoen der Malaria bestände — auch pigmentierte Formen sollen auftreten —, dass aber die ätiologische Bedeutung der Befunde für die Carcinomentwickelung noch nicht feststände.

Diesen in möglichster Kürze referierten Arbeiten, wären aus dem vorstehenden Litteraturverzeichnis eine grosse Reihe von Arbeiten gegenüberzustellen, in denen die Autoren trotz sehr sorgfältiger Untersuchungen nicht zu dem gleichen Ergebnis gelangt sind und sich daher teils sehr skeptisch, teils direkt ablehnend verhalten (Steinhaus (82—84), Stroebe (86—88), Délépine (20, 21), Kürsteiner (45), Langhans, Cazin (14, 15), Coats (17), Neisser (53) u. a.). — Eine andere Gruppe von Autoren begnügt sich jedoch nicht mit dem zweifelhaften oder skeptischen Urteil, sondern hat den Versuch gemacht, die zahlreichen verschiedenen Parasitenformen durch Zelldegenerationen zu erklären (Borrel (10, 11), Karg (37), Nöggerath (52), Török (91, 92), Ribbert (65, 66), Unna (93) u. a.). Es würde bei weitem zu weit führen, alle diese Arbeiten hier ausführlicher zu referieren und es möge hier der Hinweis genügen, dass ein Teil der Erklärungsversuche, welche unten in zusammenhängender Weise gegeben werden sollen, bereits von Unna, Török, Cornil (18), Ribbert, Schwarz (74) u. a. erwähnt sind. Bevor wir jedoch auf die Einzelheiten eingehen, seien einige allgemeine Bemerkungen gestattet. — Die vorstehende kurze Übersicht ist allein bereits geeignet, ein gewisses Misstrauen gegen die Sporozoennatur der Zelleinschlüsse hervorzurufen. So viele Autoren, so viel verschiedene Schilderungen und Meinungen; was der eine für Parasiten, erklärt der andere für Zell- und Kerndegenerationen; was der eine als sichere Sporenbildung beschreibt, gilt dem anderen als sehr zweifelhaft. Mit einem Wort, die gesamten Untersuchungsergebnisse sind so mannigfaltig und verwirrend, dass man schon daraus entnehmen kann, wie sehr es bis jetzt an wirklich sicheren und klaren Kriterien für die Protozoennatur fehlt. Und nun gar die zoologische Klassifikation und Entwickelungsgeschichte! Welche Fülle von verschiedenen Ansichten, selbst dann, wenn die Beobachtungen einigermassen miteinander übereinstimmen. — Natürlich spricht das nicht entscheidend dagegen, dass es Protozoen sein können, da das ganze Gebiet selbst zoologisch noch nicht genügend erforscht ist, aber es ist doch bereits geeignet, zu äusserster Vorsicht zu mahnen. Was aber würden wir gewinnen, wenn wir selbst mit grösserer Sicherheit, wie jetzt über das Vorkommen von Protozoen in Carcinomen unterrichtet wären? Schon oben ist darauf hingewiesen worden, dass die parasitäre Theorie nicht nur in einigen Punkten das Verständnis erleichtern, sondern auch in anderen erheblich erschweren würde. Das ist vor allem der Fall für die Metastasenbildung; wir werden noch in Kapitel 4 näher auszuführen haben, wie die Metastasen namentlich im Beginn mit den Zellen des primären Krebses aufs genaueste überein-

stimmen und sicher nur aus den verschleppten Krebszellen hervorgehen (vergl. auch Kapitel Metastase, dieser Band S. 132), während die Zellen des sekundär befallenen Ortes sich passiv verhalten oder gar regressive Vorgänge aufweisen. Wären Parasiten die Erreger des Carcinoms, so müssten, wie Raymond und Hauser (33) sehr schlagend auseinandersetzen, bei den Metastasen die Zellen des betroffenen Organes charakteristisch krebsig degenerieren, z. B. die Metastasen in der Leber nach Magenkrebs typische Leberzellenkrebse sein; und Benecke betont mit Recht, wie auch das Verhalten des Oberflächenepithels bei einem aus der Tiefe gegen die Oberfläche vorrückenden Carcinom gegen die parasitäre Theorie spricht; denn wenn ein aus der Tiefe gegen normales Epithel vorrückendes Carcinom die spezifischen Parasiten enthielte, müssten die normalen Epithelzellen infiziert werden und ebenfalls krebsig degenerieren; auch darauf weist Benecke ganz richtig hin, dass die Lokalisation der Metastasen entsprechend bestimmten Strömungsverhältnissen bei der Verschleppung grosser Zellen, nicht aber kleinster Mikroorganismen verständlich wäre. Gegen alle diese Einwände könnte die parasitäre Theorie nur gehalten werden durch die Annahme, dass zwar wirklich die Epithelzellen verschleppt werden, aber ihre enorme Wucherungsfähigkeit erst durch die Anwesenheit der Parasiten ermöglicht ist[1]), oder dass die Carcinomzellen selbst die Parasiten sind, wie es ganz folgerichtig von Adamkiewicz und Pfeiffer behauptet wird. — Den Einwand Baumgartens, dass auch gutartige Neubildungen parasitären Ursprunges sein müssten, wenn Carcinome es sind, kann allerdings jetzt dadurch begegnet werden, dass ähnliche Zelleinschlüsse, wie in Carcinomen jetzt auch in Papillomen, Adenomen, Myomen und Sarkomen gefunden worden sind. Vom allgemein-pathologischen Standpunkte aus wird man es aber kaum für möglich halten, dass alle autonome Neubildungen parasitären Ursprunges sind; schon deswegen nicht, weil alle — vielleicht mit Ausnahme der Carcinome — als angeborene Neubildungen bei den Kindern völlig gesunder Eltern beobachtet sind und man dann zur Erklärung dieser angeborenen Geschwülste ohne eine erneute, ebenfalls wieder völlig in der Luft schwebende Hypothese nicht auskommen könnte. Endlich müssen wir aber auch für die Frage, ob unter den bis jetzt beschriebenen Zelleinschlüssen solche Parasiten sind, die für die Ätiologie der Carcinome verwertet werden könnten, schon einige allgemeinere Gegengründe anführen. Zunächst sind alle oder fast alle Untersuchungen an gehärtetem Material und ausgebildeten Carcinomen angestellt worden; ferner geht vielfach aus den Beschreibungen hervor, dass sie am reichlichsten in Degenera-

---

1) Es würde das eben ein vollständiges Novum sein, für das irgendwelche Analogieen bis jetzt nicht bekannt sind, weder in der Lehre von den Spaltpilzkrankheiten noch bei den durch parasitäre Protozoen hervorgebrachte Erkrankungen bei niederen und höheren Tieren.

tionsherden vorkommen; wenn das von einzelnen Autoren nicht angegeben wird oder sogar einzelne, wie Ruffer und Plimmer, Foà u. a. behaupten, dass sie sich auch in Carcinomen finden, in denen Degenerationserscheinungen fehlen, so beweist das nur, dass sie auch dort bereits auftreten, wo gröbere Degenerationserscheinungen nicht nachzuweisen sind. Die Untersuchungen an der Wachstumsgrenze sind hier kaum beweisend, weil in ausgebildeten Krebsen — auch in der Randpartie — frühzeitig der Zellzerfall eintritt und wir es ja in den beschriebenen Formen, wenn überhaupt, mit dem Beginn und den feineren Stadien des Zellzerfalles zu thun haben. Mitteilungen darüber, dass die Zelleinschlüsse und ähnliche auch in beginnenden Krebsen und ganz frischen Metastasen vorkommen, liegen bis jetzt noch nicht vor. Ich habe nun gerade deswegen das mir in dieser Beziehung zu Gebote stehende Material auf das genaueste durchforscht. Es waren die bereits oben erwähnten Krebse des Ileum und ein Zungenkrebs — in allen diesen Fällen konnte auch nicht das geringste gefunden werden, was man für Parasiten hätte halten dürfen; ebensowenig gelang es in einer etwas indurierten Lymphdrüse bei Mammacarcinom in den ganz vereinzelt in Lymphräumen liegenden Krebszellen (also einer eben beginnenden Metastase) Zell- oder Kerneinschlüsse aufzufinden, obgleich in dem primären Mammakrebs reichlichst die verschiedenartigsten Einschlüsse nachgewiesen wurden. Man wird also schon daraus mit Recht schliessen müssen, dass wir in beginnenden Krebsen irgendwelche Formen, die mit bereits bekannten Protozoen übereinstimmen, nicht nachzuweisen vermögen. — Sodann ist es sehr wichtig, dass gerade die zuverlässigsten Autoren, deren Angaben in der That noch am ehesten den Eindruck machen, als könne es sich wirklich um Sporozoen gehandelt haben (Foà, Ruffer und Plimmer u. a.), angeben, dass die von den Parasiten befallenen Zellen allmählich absterben und dass die Wucherungsherde immer nur in der Peripherie der parasitenhaltigen Zellen liegen. Diese Angaben würden zwar allerdings übereinstimmen mit dem, was ich bei den Gallengangswucherungen in coccidienhaltigen Kaninchenlebern gesehen habe, aber sie würden uns den ganzen Vorteil rauben, den die parasitäre Theorie für das Wesen des Carcinoms sonst bietet. Wenn nämlich nicht die spezifischen Protozoen es sind, welche den Krebszellen das Vermögen der schrankenlosen Wucherung verleihen, sondern auch hier nur indirekt im Anschluss an die durch Coccidien erfolgende Zellzerstörung die Krebswucherung eintritt, so sind wir so klug, wie zuvor; es würde sogar noch ein neues Rätsel aufgegeben, warum denn nur an die durch Coccidien hervorgerufene Epithelzerstörung eine Krebsentwickelung anschliesst. Es würden auch keine Analogieen aus der menschlichen und tierischen Pathologie herangezogen werden dürfen, wie das so oft geschieht; da wir bis jetzt überhaupt noch gar nichts sicheres von einer

durch Protozoen verursachten Epithelwucherung wissen; denn die Wucherung der Gallengangsepithelien bei der Psorospermose der Kaninchen ist eine rein sekundäre und das mit Vorliebe herangezogene Beispiel vom Epithelioma contagiosum der Menschen und Tiere sowie der Darierschen und Pagetschen Krankheit nicht beweisend, weil auch hier das Vorhandensein von Protozoen noch keineswegs sicher demonstriert ist.

Wenden wir uns nun zu den einzelnen Angaben, so ist es wohl am leichtesten mit denen von Adamkiewicz, Pfeiffer und Kahane fertig zu werden. Für einen Histologen ist es kaum diskutabel, dass die Krebszellen Parasiten sein sollen; denn wie im Abschnitt 1 (vergl. S. 424 ff.), ausgeführt ist, ist dazu die morphologische und biologische Übereinstimmung der Carcinom- und Epithelzellen eine viel zu grosse; speziell in Bezug auf die Analogisierungen Pfeiffers und seine ganze Untersuchungsmethode sei auf meine Besprechung (Fortschr. d. Med. 1894, S. 242) verwiesen. — Die Angaben von Adamkiewicz über die Toxizität der Krebszelle und deren Fähigkeit, sich im Kaninchengehirn zu vermehren und die Tiere innerhalb 24—48 Stunden zu töten, erfahren ihre Widerlegung durch die sorgfältigen Experimente Geisslers (28), Kopfsteins, Kinscherfs und Bartschs (38), welche zeigten, dass bei streng aseptischer Ausführung der Versuche die Tiere keineswegs zu Grunde gehen und dass die Carcinomstücke, wie andere Fremdkörper, nachdem sie eine Entzündung mässigen Grades hervorgerufen haben, resorbiert und organisiert werden. Gegenüber diesen objektiven Versuchsergebnissen und den einfach auf der Hand liegenden anatomischen und biologischen Thatsachen kann man die Proteste Adamkiewiczs gegen seine Kritiker wohl gestrost ad acta legen. — Anscheinend von grösserer Bedeutung sind die Untersuchungen Kahanes. Seine Angaben lauten teilweise so bestimmt, dass ein Irrtum fast unmöglich erscheint, vor allem scheint die direkte Beobachtung der Sporenbildung am frischen Objekt förmlich einen Abschluss der Untersuchungen zu geben.

Allein auch hier zeigt eine eingehende Kritik, dass die Parasitennatur der Gebilde teils fälschlich angenommen wird, teils sehr unsicher ist. Von den 5 Formen, die Kahane unterscheidet, lassen sich die beiden ersten am leichtesten deuten. Sie sind mir längst bekannt gewesen und sind zweifellos nichts als abgeschnürte Teile der roten Blutkörperchen, Hämoglobintropfen, die beim Zerfall der Zellen aus ihnen austreten. Man findet sie unter den verschiedensten Verhältnissen vor, bei krankhaften Veränderungen, man kann sie aber auch künstlich hervorbringen. Wenn Kahane die Thatsache, dass seine ohne Anwendung einer neuen Methode gewonnenen Befunde bisher anderen Forschern entgangen wären, damit erklären will, dass man die mikroskopische Untersuchung des Blutes von Krebskranken vernachlässigt habe, so befindet er sich im Irrtum. Solche

Untersuchungen sind bereits vielfach vorgenommen worden (von Klebs, Weintraud, Strauer u. a.); auch ich habe seit Jahren wiederholt das Blut von Carcinomatösen der verschiedensten Stadien in verschiedener Weise untersucht; meine Befunde sind zum Teil auch übereinstimmend mit denen von Kahane, nur die Deutung weicht ab. Man findet in der That im Blute Carcinomatöser fast regelmässig — am reichlichsten bei Krebskachexie, oft aber auch schon im Beginne der Krankheit — die von Kahane sub 1 und 2 beschriebenen Gebilde; deren Entstehung besonders klar wird, wenn man die sub 2 beschriebenen Formen, die mit einem kurzen Stiel den roten Blutkörperchen anhaften, betrachtet. Man kann nämlich die Entstehung dieser oft birnförmigen Bildungen direkt unter dem Mikroskop verfolgen, ja man kann derartige Gebilde im normalen Blute von Menschen und Tieren erzeugen, wenn man nur für eine langsame Verdunstung der Blutflüssigkeit sorgt. Man sieht zunächst, wie die roten Blutkörperchen, keulen- und birnförmige Fortsätze ausstrecken, die plötzlich abreissen und mit grosser Geschwindigkeit im Gesichtsfeld herumtanzen. Diese Gebilde, die schon an und für sich eine sehr verschiedene Grösse besitzen, können aber noch weiter in kleinere Teilstücke zerfallen, die dann mitunter in der Mitte eine Einschnürung aufweisen und Diplokokken täuschend ähnlich sehen. Eine Verwechselung kann aber 1. durch die Färbung, 2. durch den Kulturversuch vermieden werden. Diese Gebilde liegen in der That, wie Kahane ganz richtig beobachtet hat, niemals in den roten Blutkörperchen; sie besitzen auffallenden Glanz und eine Beweglichkeit, die von einer echten Eigenbewegung mit völligster Sicherheit nicht unterschieden werden kann. Sie sind aber keineswegs parasitäre Elemente und besitzen durchaus keine Spezifizität für das Carcinom, denn sie finden sich in Strumen (Klebs), bei Influenza (Klebs), bei perniciöser Anämie (Frankenhäuser, Klebs). Allerdings sind sie auch gerade von diesen Autoren ebenfalls für Parasiten und zwar für Flagellaten (Klebs) erklärt worden. Dass sie im Blute Carcinomkranker besonders reichlich vorkommen, wenn schwere sekundäre Anämie sich anschliesst, konnte ich besonders schön in 2 Fällen von Magenkrebs in Zürich beobachten, die unter dem Bilde einer sogenannten idiopathischen perniciösen Anämie verlaufen waren. Hier konnten sowohl von Prof. Eichhorst wie von mir, während des Lebens und 3 Stunden nach dem Tode die in Frage stehenden Gebilde in besonders grossen Mengen nachgewiesen werden. Bei der Sektion fand sich aber in beiden Fällen ein ziemlich kleines, noch wenig ulceriertes Magencarcinom vor. Schon daraus geht hervor, dass weniger die Mächtigkeit der Krebsentwickelung, als die Allgemeinschädigung und besonders die Zerstörung roter Blutkörperchen zu den Vorbedingungen für das Auftreten der glänzenden Gebilde gehört. Mit Sicherheit können wir aber schliessen, dass es sich um Trümmer roter

Blutkörperchen oder frei werdende Hämoglobintropfen handelt aus den oben angeführten Beobachtungen, dass man ihre Entstehung experimentell an Kaninchen- und Menschenblut verfolgen kann. Die scheinbare Eigenbewegung spricht nicht dagegen, denn sie kann bedingt sein: 1. durch die ausserordentliche Leichtigkeit dieser Gebilde, die durch die geringsten Flüssigkeitsströme energisch bewegt werden können; 2. durch die besondere chemische Beschaffenheit der Tropfen. Ebenso wie die von Pfitzner und Bütschli hergestellten Seifenschäume amöboide Bewegungen zeigen, mögen die zähflüssigen aus dem Stroma der roten Blutkörperchen in ein wässeriges Medium gelangenden Hämoglobintropfen Zusammenziehungen ihres Leibes aufweisen, die lediglich durch physikalische Ursachen bewirkt sind. Um eine Eigenbewegung handelt es sich also nicht. Viel seltner, als die eben erwähnten Gebilde findet man nun aber in Carcinomen folgende Veränderungen der roten Blutkörperchen, die zuerst von Weintraud beschrieben wurden und die er im ganzen zweimal im Blute von an schwerer Krebskachexie leidenden Individuen gefunden hat. Es sind das bald rundliche, bald längliche, bald eckige und birnförmige Gebilde, die mit ausserordentlicher Lebhaftigkeit sich in den roten Blutkörperchen hin und her zu bewegen scheinen. Schon Weintraud hat bewiesen, dass es sich nicht um Parasiten handeln kann; sie sind auf keine Weise färbbar, und sie schwinden beim Zerplatzen und Zerfallen der roten Blutkörperchen, während Parasiten gerade frei werden müssten. Sie sind nach Verfassers Meinung Lücken innerhalb der Blutkörperchen; ihre starke Bewegung und Formveränderung erklärt sich durch eine Bewegung des umgebenden Hämoglobins. Ein Teil der intracellulären Gebilde Kahanes ist wohl auf die Anwesenheit dieser Veränderung der roten Blutkörperchen zurückzuführen. Was nun die sub 3—5 beschriebenen Formen anbetrifft, so ist es, da Abbildungen nicht gegeben sind, schwer zu beurteilen, um was es sich eigentlich handelt. Wahrscheinlich wird es sich um zerfallende Leukocyten, Endothelzellen, vielleicht auch verschleppte, zerfallende Krebszellen mit ihren Einschlüssen gehandelt haben. Die Formen 3a sind wohl veränderte rote Blutkörperchen, die Formen 5 Leukocyten mit geringer Granulierung; nur Form 4 kann ich nicht erklären, da ich niemals ähnliches beobachtet habe. Was endlich die direkte Beobachtung der Sporenbildung anbetrifft, wie sie oben geschildert wurde, so können viele Dinge zur Verwechselung Anlass gegeben haben. Es kann sich um einen Leukocyten gehandelt haben, der in einer Krebszelle eingeschlossen war und bei dem Zerfall der Zelle austrat und dann selbst einen Teil seines Zellinhalts (Granula) von sich gab, der dann starke Molekularbewegung zeigte. Jedenfalls genügt auch diese Beobachtung keineswegs, um die Protozoennatur dieses einmal gesehenen Körpers zu beweisen. Auch hier ist also das Resultat, dass bei den meisten der beschriebenen Formen nur Degenerationsprodukte der Zellen vorlagen,

während dies bei anderen Formen wahrscheinlich, wenn auch nicht völlig sicher ist.

Wenn wir uns nun zu den an gehärteten Objekten gewonnenen Befunden wenden, so sind Versuche, die intracellulären Einschlüsse auf Veränderungen der Zellen und Kerne zurückzuführen, im einzelnen schon von verschiedenen Seiten gemacht worden. Von Unna (84) für die Hautcarcinome, welcher an denselben 2 Hauptarten von hyaliner Veränderung unterscheidet: 1. die diffuse, ungeformte Hyalininfiltration und 2. die hyalinen, geformten Gebilde. Diese letzteren, die er nach den verschiedenen Formen, dem Verhalten zum Kern und ihrer Anordnung in 9 verschiedene Gruppen einteilt, stellen das Hauptkontingent zu den Zelleinschlüssen, die als Protozoen gedeutet wurden. Török (82, 83) hat nicht ausschliesslich an den Hautcarcinomen die Auffassung gewonnen, dass folgende verschiedene Dinge Protozoen vortäuschen können: 1. die morphologische Dekonstitution nach Pfitzner; 2. Pfitzners chemische Kerndegeneration; 3. Zelleinschachtelungen; 4. hyaline Degeneration der Krebszellen; 5. vakuoläre Degeneration; 6. Einschlüsse von roten und weissen Blutkörperchen; 7. pathologische Mitosen; 8. Russelsche Fuchsinkörperchen. Stroebe hat in seiner zusammenfassenden Übersicht noch weitere Zellveränderungen angegeben, die zur Erklärung der Zelleinschlüsse herangezogen worden sind; und endlich sei der Arbeit von Schmaus und Albrecht gedacht, welche in ihren umfassenden Untersuchungen über Karryorhexis darauf hinwiesen, dass vieles, was als Carcinomparasiten beschrieben ist, in dieses Gebiet gehört; ihre Abbildungen bestätigen diese Auffassung durchaus und geben sogar für die am schwersten zu deutenden Formen von Foà befriedigende Aufklärung. Es soll in folgendem noch im einzelnen der Versuch gemacht werden, die angeblichen Sporozoen auf die verschiedensten Zell- und Kerndegenerationen zurückzuführen.

Es sind das 1. Kerndegenerationen und zwar a) Degeneration der Kernmembran, b) Verquellung und Verklumpung des Chromatins (Hyperchromatose), c) vakuoläre und hydropische Kerndegeneration, d) Karyorhexis, e) Karyolysis; 2. Degenerationen der Kernkörperchen; 3. Auftreten von Nebenkernen; 4. pathologische indirekte Kernteilungen; a) Absprengung von Chromosomen, b) Verklumpung der Chromatinfäden; 5. Degenerationen des Zellprotoplasmas und zwar schleimige, kolloide, hyaline, hydropische und vakuoläre, sowie pathologische Verhornungsprozesse; 6. Einschluss roter und weisser Blutkörperchen in Zellen; 7. Invagination (Einstülpung und Einschachtelung) einzelner Zellen in einander; 8. endogene Zellneubildung und unvollendete Zellteilung. Es ist zum Verständnis notwendig an Beispielen zu zeigen, wie die einzelnen Bilder unter diese verschiedenen Kategorieen einzureihen sind.

ad 1 a. Die Degeneration, besonders Anschwellung der Kernmembran spielt besonders dort eine Rolle, wo Einschachtelungen von Zellen vorkommen; gerade die Bilder, die am meisten für die Sporozoen-Coccidiennatur geltend gemacht und als Sporenkapseln gedeutet werden, sind auf derartige Veränderungen von Kernmembranen zurückzuführen. Es scheint dabei, obgleich sich die Vorgänge nicht mit Sicherheit bis ins Einzelne beurteilen lassen, dass eine Flüssigkeit die Kernmembran vom Kerne abhebt und dass zugleich die Membran, vielleicht durch Aufnahme flüssiger Substanzen, verdickt wird. Bilder, wie sie Sawtschenko (Centrbl. f. Bakteriol. Bd. XII, S. 28. Taf. I. Fig. 6 a u. b), Kürschsteiner (Virch. Arch. Bd. 130. Taf. XII, Fig. 3), Burchardt (Ebenda, Taf. V, Fig. 5, 10, 14) u. a. abbilden, sind auf diese Weise zu erklären.

ad 1 b u. c. Degenerationen des Kernes selbst. Dieselben sind verschiedenartiger Natur und von verschiedener Bedeutung. Verklumpung des Chromatins und Quellung der chromatischen Substanz ist wohl nur (in seltenen Fällen zur Erklärung heranzuziehen; von grösserer Bedeutung erscheint schon die vakuoläre und hydropische Degeneration, wobei durch Auftreten von Lücken der Kern in unregelmässige Abschnitte geteilt wird; ein Teil der intranukleären Gebilde (z. B. bei Sjöbring) erlangt so seine Erklärung. Noch wichtiger scheint der Zerfall und die Zerbröckelung der Kerne zu sein. Hierdurch können in Verbindung mit Quellung der Kernmembran und Invagination von Zellen, Bilder entstehen, die in der That frappante Ähnlichkeit mit gewissen Entwickelungsstadien von Protozoen besitzen; namentlich, wenn der Zerfall mit einer gewissen Regelmässigkeit vor sich geht, entstehen die Bilder, die als Sporulationsvorgänge gedeutet worden sind. ad 1 d und e. Der Prozess der Karyorhexis ist, wie die Untersuchungen von Schmaus und Albrecht ergeben haben, mit den schwersten Formveränderungen der Kerne verknüpft; so kommen namentlich die verschiedenartigsten Absprengungen von Chromatin vor, die zur Bildung sichelförmiger und navicellenartiger Gebilde führen (angebl. Sporen). Die Karyolysis, wie sie Flemming beschrieben, bewirkt ebenfalls oft eine fast regelmässige Retraktion des Chromatins nach der Peripherie, Vorgänge, die zur Erklärung von Podwyssozkis Figuren 16 und 17 herangezogen werden können.

ad 2. Die Degeneration von Kernkörperchen, namentlich ihre Vergrösserung und ihr Zerfall, haben besonders häufig Anlass gegeben, das Vorhandensein von intranukleären Parasiten anzunehmen. Unter den Abbildungen von Sjöbring (Fortschr. d. Med. Bd. 8. S. 536) ist namentlich Fig. 2 und 3 b so zu deuten, auch bei Soudakewitsch (Annales de l'Institut Pasteur, Bd. VI. Taf. XII) sind Fig. 10 und 19 durch Zerbröckelung und Vakuolisierung von Kernkörperchen zu erklären; auch die Beobachtungen von Thoma gehören hierher. Ich selbst habe besonders

parasitenähnliche Gebilde in einem primären Lebercarcinom gesehen, die sicher auf Veränderungen der Kernkörperchen zurückgeführt werden konnten; bald hatte sich um einen Nucleolus, bald um eine Gruppe von Kernkörperchen durch Retraktion der chromatischen Substanz und des Liningerüsts ein kapselartiger Raum gebildet, so dass solche Formen entstanden, die mit Sporocysten nicht geringe Ähnlichkeit besitzen, die noch dadurch erhöht wird, dass diese Kernkörperchen sich isoliert vom Kern färben lassen (bes. mit sauren Anilinfarbstoffen).

ad 3. Was das Auftreten von Nebenkernen anbetrifft, so können in der That eine grosse Reihe von Bildern auf diese Weise erklärt werden, z. B. bei Podwyssozki (Centrbl. f. Bakteriol. Bd. XI. S. 500. Taf. XI) die Figuren 16, 18, 23, 27, auch bei Sjöbring Fig. 4. Doch ist über das Vorkommen von Nebenkernen beim Menschen zu wenig bekannt, als dass mit diesem Erklärungsversuch viel anzufangen wäre. Nach Eberth (22), der die Gebilde lieber als Pseudokerne bezeichnet wissen will, handelt es sich um eine Art Verquellung und Verklumpung der Zellgerüstfäden. Es ist deswegen auch leicht verständlich, dass diese chemisch anders wie die Kerne zusammengesetzten Gebilde eine andere Färbung annehmen, wie die Zellkerne.

ad 4. Pathologische Kernteilungen, besonders Verklumpung und Absprengung von Chromosomen, haben sicherlich auch öfters zur Verwechselung Anlass gegeben, namentlich wenn daneben noch andere, ruhende oder in Teilung begriffene Kerne in der Zelle vorhanden waren. So ist z. B. bei Soüdakewitsch Taf. XII. Fig. 5 zu erklären.

ad 5. Zweifellos das grösste Kontingent für die Pseudoprotozoenbilder liefern die verschiedenartigen Degenerationen des Zellprotoplasmas. Gerade das Studium dieser Vorgänge zeigt auf das schärfste, dass zum mindesten ein grosser Teil der als Protozoen gedeuteten Gebilde auf solche Veränderungen des Zellinhalts zu beziehen ist. Freilich bleiben immer noch einige Bildungen übrig, die schwer oder vorläufig gar nicht zu erklären sind. Am genauesten sind diese Degenerationsvorgänge an den Carcinomen der Haut von Unna studiert worden, der sie unter der nicht sehr glücklichen Bezeichnung der hyalinen Degeneration zusammenfasst. Diese Hyalinbildung geht meistens innerhalb der Epithelien vor sich, doch kann auch die hyaline Substanz ausgeschieden werden. Die Pseudoprotozoenbilder entstehen namentlich dann, wenn nicht eine diffuse Hyalininfiltration vorhanden ist, sondern geformte, scharf umschriebene hyaline Gebilde auftreten. Gerade die als Jugendformen der Protozoen sowohl beim Carcinom, wie bei den anderen oben besprochenen Krankheiten der Haut geschilderten Bildungen sind auf diese Hyalinbildung zurückzuführen. Wenn diese hyaline Umwandlung sich an bestimmte Faserschichten der Haut anschliesst, so entstehen besonders leicht diejenigen Formen, welche als

Sporocysten oder auch als Sarkodeformen der Krebsparasiten gedeutet worden sind; bald treten solche Hyalinbildungen als rundliche Klumpen auf, bald umschliessen sie kreisförmig den Kern, so dass man denken könnte, in einer kernlosen Epithelzelle läge ein kernhaltiger Parasit; noch täuschender werden selbstverständlich die Bilder werden, wenn in einer zwei- oder mehrkernigen Zelle um einen oder mehrere Kerne das Protoplasma sich hyalin umwandelt; gehen dann die Kerne selbst zu Grunde und verkleinern sich, so können wohl schliesslich solche Bilder entstehen, wie sie Sjöbring auf Taf. IV, Fig. 14 und Podwyssozki auf Taf. VII, Fig. 2 zeichnet. Doch können diese Bilder, wie weiter unten noch gezeigt werden soll, auch noch anders erklärt werden. Dagegen ist Fig. 4 bei Sjöbring sicherlich in dieser Weise aufzufassen. Legt sich endlich um den hyalinen kernhaltigen Klumpen eine zweite hyaline Schale, so entstehen die als Sporocysten gedeuteten Bilder, am leichtesten natürlich, wenn man es mit einer mehrkernigen Zelle zu thun hat oder eine Invagination stattgefunden hatte; bleibt dabei, wie es mitunter vorkommt in der Peripherie die Epithelfaserung erhalten, so bekommt man die eigentümliche Streifung zu sehen, wie sie Soudakewitsch an verschiedenen Stellen (vergl. bes. Taf. VII, Fig. 7. 11, 14) abbildet und auch ein Teil der Beobachtungen von P. Foà (Centrbl. f. Bakteriol. Bd. XII. Taf. 3. Fig. 3 u. 7) mag hierher gehören. Jedenfalls sind die Abbildungen von Podwyssozki (Taf. VII, Fig. 15 a u. b) sicher in der angedeuteten Weise zu deuten. Schliesslich kommt es auch vor, dass eine Art von hyaliner Quellung die Epithelfasern befällt, so dass langgezogene spiraliggewundene, keulen- und kaulquappenförmige Gebilde entstehen, die bald auf eine Epithelzelle beschränkt bleiben, bald, wenn die Degeneration die von einer zur anderen Zelle übertretenden Fasern ergreift, sich durch mehrere Zellen erstrecken können. Es kommen dann, vor allem wenn daneben noch andere Veränderungen der Zellen und Kerne sich etablieren, die abenteuerlichsten Bildungen zustande, die zu den Beobachtungen Korotneffs und Kurloffs Veranlassung gegeben haben. Endlich scheint auch ein körniger Zerfall der Epithelfasern vorzukommen, der schon bei geringeren Graden pathologischer Verhornung eintritt und die Granulierung des Protozoenleibes vortäuscht, die namentlich bei den bekannten Zelleinschlüssen des Epithelioma contagiosum geschildert sind. Diese Veränderungen der Carcinomepithelien kommen aber nicht nur in Hautkrebsen, sondern auch in den Carcinomen anderer Organe vor, wenngleich sie an Hautkrebsen am schärfsten ausgesprochen sind. Dort, wo Epithelfasern fehlen, können ähnliche Gebilde, so auch die leichte Streifung der Zelleinschlüsse durch Veränderungen der Zellgranula hervorgerufen werden.

ad 6. Der Einschluss von weissen und roten Blutkörperchen, der

namentlich in älteren und zerfallenden Krebsen nicht selten vorkommt, ist ebenfalls geeignet eine Reihe der oben geschilderten Beobachtungen zu erklären, zumal beide Arten von Blutkörperchen meistens in Vakuolen der Zellen liegen und sekundären Veränderungen anheimfallen. Die Leukocyten zeigen leicht die Veränderungen der Karyolysis und bald gleichmässiger, bald ungeordneter Retraktion des Chromatins, so dass solche Bilder zustande kommen, wie sie Podwyssozki auf Taf. VII u. VIII, Fig. 10, 17 u. 24 abbildet. Rote Blutkörperchen, die natürlich nicht selbstständig in die Zellen einwandern können, werden vor allem bei der Bildung mehrkerniger Carcinomzellen leicht von dem Protoplasma derselben umschlossen; sie liegen deswegen auch meist von einer scheinbaren Kapsel umgeben und fallen bei Färbung mit sauren Anilinfarbstoffen durch ihre verschiedene Färbung auf; sie können dann leicht für die Jugendstadien von Protozoen gehalten werden.

ad 7. Dieser Punkt hat nächst Nr. 5 und 8 wohl die grösste Bedeutung für unsere Frage. Was zunächst die Einschachtelung und Invagination von Zellen in einander anbetrifft, so spielt dieser Vorgang ja bekanntermassen besonders bei den Plattenepithelkrebsen der Haut und Schleimhäute eine grosse Rolle, Ribbert, auch Karg und Török haben dann neuerdings gezeigt, wie gerade durch diese Vorgänge parasitenähnliche Bilder erzeugt werden. In der That ist es ja auffallend, dass die angeblichen Sporozoen vor allem in der Mitte der sogen. Krebsperlen aufgefunden werden. Bei der Invagination der Zellen beginnt der Vorgang damit, dass eine oder mehrere Zellen von ihren Nachbarn umfasst und schliesslich eingeschachtelt werden; dann stülpt sich das Protoplasma einer Zelle in das der anderen ein, bis es schliesslich ganz in die andere Zelle zu liegen kommt. Dabei gehen eine Reihe von Veränderungen an dem Protoplasma und dem Kern, auch den Kernkörperchen der eingeschlossenen Zellen vor sich, die zur Bildung rundlicher granulierter Körper führen können, die in einer Vakuole der Wirtszelle liegen und dann leicht für Sporozoen gehalten werden können. Eine grosse Reihe der Abbildungen von Korotneff sind in dieser Weise zu erklären. Es gelingt aber bei zweckmässiger Untersuchungsmethodik meist sehr leicht den Nachweis zu führen, dass diese Gebilde nicht parasitärer Natur sind. Denn fast immer kann man — namentlich bei Anwendung der Beneckeschen Färbung — eine Epithelfaserung nachweisen.

ad 8. Wenn auch eine richtige endogene Zellbildung nirgends mit Sicherheit nachgewiesen ist, so ist doch die ungleichmässige und unvollendete Zellteilung von grosser Bedeutung. Sie kommt in allen rasch wachsenden und stark wuchernden Geschwülsten — also besonders Carcinomen und Sarkomen — sehr häufig vor und führt zur Bildung der verschiedenartigsten Formen von mehrkernigen Zellen und echten Riesenzellen.

Es liegt auf der Hand, dass die Bilder dann besonders abenteuerlich werden müssen, wenn die Grösse der zahlreichen Kerne in einer Zelle grosse Differenzen aufweist und 2. an dem Protoplasma regressive Metamorphosen auftreten. Es ist nun besonders auffallend, wie die angeblichen Parasiten hauptsächlich in sehr grossen, mit äusserst chromatinreichen Kernen versehenen Zellen vorkommen. Cornil hat vor allem diesen abnormen Kernbildungen und -teilungen in den Krebszellen genaue Aufmerksamkeit geschenkt und bereits geschildert, wie bei dem Auftreten sehr grosser Mitosen, aus einem Teil der Schleifen früher ein Kern sich bildet, wie aus dem Rest des Kernfilaments. Man sieht dann einen grossen Kern in dem einen Teil des Zellprotoplasmas eingeschlossen, während in dem anderen Teile der Zelle hydropische, traubenförmige Kerne oder endlich eine Reihe von kleinen Kernen liegen[1]). Da bei diesen ungleichmässigen Teilungen der Kerne auch das Protoplasma leiden kann, so bilden sich um die sekundären Kerne kleine kapselartige Lücken oder auch Verdichtungen des Zellinhalts, so dass die Bilder entstehen, welche zu der Deutung Veranlassung geben müssen, dass in einer Wirtszelle eine grosse Reihe von sporulierenden Parasiten liegen; Bilder, wie wir sie bei Podwyssozki in Fig. 13 und 14, bei Sjöbring in Fig. 12 sehen.

Wenn auch dieser Versuch, die als Carcinomprotozoen gedeuteten Bilder auf Zellveränderungen zurückzuführen, nicht vollständig erschöpfend ist, indem in der That Formen übrig bleiben, für die wir noch nicht ohne weiteres eine Erklärung geben können, so liegt es doch auf der Hand, dass wir hieraus keine Gründe für die Protozoennatur entnehmen können, sondern im Gegenteil es für wahrscheinlich halten müssen, dass auch die Gebilde, welche wir vorläufig noch nicht unter bekannte Degenerationsformen einreihen können, auf Zellveränderungen zurückzuführen sein werden. — Einige Bemerkungen seien hier noch über die von vielen Seiten ins Feld geführte Metachromasie gemacht.

Die Metachromasie, die von vielen Seiten zum Beweise ins Feld geführt worden ist, ist dazu, wie auch von einigen Anhängern der Protozoenätiologie des Krebses (Sawtschenko) anerkannt wird, durchaus ungeeignet. Zunächst bezieht sich die abweichende Färbbarkeit von Protozoen durchaus nicht auf alle, und bei diesen nicht auf alle Entwickelungsstadien und vor allem nicht auf ihren Kern. Die Sarkosporidien z. B., denen ja die Carcinomprotozoen sehr nahe stehen sollen, besitzen Kerne, die sich genau ebenso färben, wie die der Zellen des Wirtes; ebenso färben sich

---

1) Es sei hier ausdrücklich bemerkt, dass diese Art der Zellteilung keineswegs spezifisch für die Carcinome ist, sondern auch nicht selten bei Sarkomen vorkommt. Es ist deswegen auch nicht verwunderlich, dass die gleichen „Sporozoen“, wie bei Carcinom, auch bei Sarkomen beschrieben worden sind: vgl. z. B. Pawlowski.

auch die Kerne des Coccidium oviforme, wenn die Färbung im gehärteten Präparate überhaupt gelingt, genau ebenso wie die der Gallengangsepithelien, freilich meist etwas schwächer. Nur der Zellinhalt, der allerdings oft am meisten auffällt, zeichnet sich in bestimmten Entwickelungsstadien durch seine Affinität zu sauren Anilinfarbstoffen aus, was von dem Gehalt an Paraglykogen herrührt. Aber die Körner, die z. B. auch bei Klossia reichlich vorhanden sind und auch bei Myxosporidien vorkommen, wie ich namentlich in der Froschniere beobachtet habe, sind keineswegs charakteristisch für die Protozoennatur; denn sie finden sich oft sogar in gleicher Anordnung in Leukocyten und Bindegewebszellen des Wirtstieres. Die Metachromasie, die von den verschiedenen Autoren in den Pseudoprotozoen der Carcinome beschrieben wird, ist aber viel mannigfaltiger, als wir sie bei irgend einer Form von gut gekannten Protozoen sehen; sie ist ebenso mannigfaltig, wie irregulär; sie ist thatsächlich aber in ihrer Mannigfaltigkeit nur auf folgende Weise zu erklären. In den Kernen der verschiedenen Zellen sind eine Reihe von verschiedenen chemischen Körpern vorhanden, deren verschiedene Färbbarkeit durch die Untersuchungen von Kossel, Posner und Lilienfeld festgestellt worden sind. Die Kernsubstanz — Nukleohiston — besteht aus Nukleïn, einem Phosphorproteïne und Histon, einem Albuminate; das Nukleïn zerfällt wieder in Nukleïnsäure und in Albumin. Bei Färbung dieser Körper mit der Ehrlichschen oder Biondischen Triacidlösung — und diese oder ähnliche Lösungen wurden ja gerade bei den Untersuchungen über die Carcinomparasiten mit Vorliebe angewendet — zeigt es sich nun, dass das Histon rötlich gelb, das Nukleïn blau und die Nukleïnsäure grün gefärbt wird. Weiter sind aber in dem Zellinhalte der verschiedensten Zellen — schon unter normalen, vor allem aber unter pathologischen Verhältnissen — Substanzen vorhanden, die ebenfalls eine sehr verschiedene Affinität zu den basischen und sauren Farbstoffen besitzen. Endlich ist es lange bekannt, dass die Kernkörperchen eine viel grössere Affinität zu sauren Anilinfarbstoffen besitzen, wie die Kerne. Auf Grund dieser Auseinandersetzungen ist es bereits klar, dass bei pathologischen Veränderungen der Kerne und Kernkörperchen, die ja mit chemischen Alterationen verbunden sind, die mannigfaltigsten und inkonstantesten Metachromasieen eintreten müssen. Erhöht kann dies noch werden, wenn kolloide, hyaline und schleimige Degenerationen am Zellprotoplasma auftreten, die wiederum ein verschiedenartiges Verhalten zu Farbstoffgemischen zeigen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen über die Metachromasie kann daher nur sein, dass sie, weit entfernt die Protozoennatur der metachromatischen Körper zu beweisen, geradezu den umgekehrten Wahrscheinlichkeitsbeweis liefert, dass es sich um die verschiedenartigsten Degenerationsvorgänge der Zellen handelt.

Aus allen diesen Gründen kommen wir zu dem Ergebnis, dass 1. die Protozoennatur der in Carcinomen beschriebenen Gebilde keineswegs bewiesen, vielmehr ihre Entstehung durch die verschiedensten Zell-, Kern- und Kernkörperchen-Degenerationen der Hauptsache nach sicher gestellt ist, dass 2. bis jetzt noch keine Analogieen dafür vorliegen, dass durch Protozoen epitheliale Tumoren entstehen können und 3. eine Reihe von Gründen allgemein-pathologischer Natur überhaupt dagegen sprechen, dass die Krebsentwickelung direkt auf Wirkung parasitärer Organismen beruht. — Unter solchen Umständen wird man wohl nicht eher zu einem andern Urteil kommen können, als bis zum mindesten an frischen Objekten lebende Organismen gefunden sind, deren Entwickelungsgang in einwandsfreier Weise sowie unter Zuhilfenahme verschiedener Objekte dargelegt ist. Dass natürlich durch gelungene Züchtungen und Übertragungen noch sicherer ein Beweis erbracht werden könnte, ist selbstverständlich; aber ich halte es für zu weit gegangen, derartige Züchtungen unbedingt zu verlangen, da es sicher ungemein schwierig und vielleicht unmöglich ist, eine Vermehrung parasitärer Protozoen ausserhalb des Tierkörpers zu erzielen.

η) Allgemeine und lokale Disposition.

Litteratur.

1. Abesser, Inaug.-Dissert. 1887.
2. Benecke, F. W., Die anatom. Grundlagen der Konstitutionsanomalieen.
3. Benecke, R., Neuere Arb. zur Carcinomlehre. Schmidts Jahrb.
4. Bucher, Beitr. zur Lehre vom Carcinom. Ziegl. Beitr. Bd. 14. 1893.
5. Hauser a. a. O.
6. Kaltenbach, Doppeltes Tubencarcinom. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 25.
7. Löhlein, Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 25.
8. Paget a. a. O.
9. Pfannenstiel, Über das gleichzeitige Auftreten von Carcinom am Collum und am Körper des Uterus. Ctbl. f. Gynäkol. Bd. 16. Nr. 43.
10. Podrouzék, Prag. med. Wochenschr. 1887. Nr. 14.
11. Schimmelbusch, Über multiples Auftreten prim. Carcinome. Arch. f. klin. Chirurgie 1889. Bd. 39. Heft 4.
12. Virchow, Die krankhaften Geschwülste.
13. Wagner, E., Die Krankheitsanlage. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 43.
14. Zeiss, Carcinom des Labium minus, der Portio vaginalis und der Mamma. Ctbl. f. Gynäk. Bd. XVI. Nr. 40.

Seitdem Virchow (12) in seinem grundlegenden Geschwulstwerke den auch für das therapeutische Vorgehen so bedeutsamen Gedanken vertreten hatte, dass auch die Krebskrankheit nur eine lokale Erkrankung darstellt und die Allgemeinerscheinungen nur Folgen der lokalen Zellerkrankung sind, ist die Auffassung von einer besonderen Disposition für

Krebserkrankung immer mehr in den Hintergrund gedrängt worden. Die Lehre Rokitanskys von der Ausschliessung zwischen Krebs und Tuberkulose beruhte bekanntlich auf der humoralpathologischen Vorstellung, dass beide Krankheiten einer verschiedenen Dyskrasie ihren Ursprung verdanken. Die Versuche, diese Lehre ins Cellularpathologische zu übertragen, sind bis jetzt nicht gerade sehr glücklich gewesen. F. W. Benecke (2) glaubte, dass Individuen mit weitem Aortensystem für Carcinom, solche mit engem für Tuberkulose disponiert sind. Andere Autoren, wie Paget (8) sprechen von einer Neigung des Blutes, krebsiges Material zu bilden; Ballance und Shattock, v. Esmarch, Gross nehmen allgemein eine gewisse Prädisposition der Gewebe an, ohne den Versuch zu machen, diese Disposition näher zu bestimmen. Hauser (5) hält eine Disposition für möglich, hebt aber hervor, dass sie uns ihrem Wesen nach völlig unbekannt sei. E. Wagner (13) hat ebenfalls ausgeführt, wie wenig Positives bisher der Lehre von den Konstistutionsanomalien zu Grunde liegt und meint vielmehr, dass eine Gesamtheit von einzelnen Momenten in Betracht kommt, von denen er eine Reihe anführt. R. Benecke (3) hält an der Bedeutung der Allgemeindisposition fest und versteht darunter die biologische Leistungsfähigkeit der Gesamtsumme der Zellen, deren Ausdruck wir in dem Masse der Reaktion gegen die eine Krankheit verursachenden Momente, in ihrem leichteren oder schwereren Erkranken etc. erblicken. Er giebt ferner zu, dass es vorläufig unmöglich sei, die Lehre seines Vaters anzuerkennen, da der Durchmesser der Aorta kein genügend sicheres Kriterium für die Gesamtleistung der Zellen darstellt. — Ich glaube, es kommt noch der weitere wichtige Punkt hinzu, dass die Weite der Blutgefässe von sehr vielen Faktoren abhängig ist und die Weite, welche wir bei der Sektion eines an Krebs oder Tuberkulose verstorbenen Individuums finden, durchaus nicht der ursprünglichen Weite zu entsprechen braucht. — Für die Frage, ob eine allgemeine carcinomatöse Disposition vorausgesetzt werden muss, sind auch die Beobachtungen über multiple Carcinome zu verwerten. Man hat die relative Seltenheit solcher Vorkommnisse gegen die Dispositionslehre angeführt; aber thatsächlich ist das doch nur möglich gegenüber der humoralpathologischen Lehre; während ja die neuere Auffassung die Dispositionslehre nur insoweit verwertet wissen will, um zu erklären, warum nach scheinbar gleichen chronischen Reizen das eine Mal ein Carcinom sich entwickelt, das andere Mal nicht. Von solchen mehrfachen Carcinomen kommen nun allerdings diejenigen nicht in Betracht, welche nur als Impfcarcinome aufzufassen sind, wie Schimmelbusch (11), Bucher (4), Hauser und Pfannenstiel (9) neuerdings welche beschrieben haben, sondern nur diejenigen verdienen Berücksichtigung, welche völlig unabhängig von einander entstehen. So hat Abesser (1) neben einem Plattenepithelkrebs der Zunge ein Cylinderzellencarcinom des Jejunum beobachtet. Podrouzék

(10) fand neben Cylinderzellenkrebs des Magens ein Carcinoma gelatinosum des Coecum; Löhlein (7) bei doppelseitigem Ovarialkrebs ein primäres Drüsencarcinom der Uterusschleimhaut; Kaltenbach (6) berichtet über doppelseitiges Tubencarcinom; Zeiss (14) teilt sogar einen Fall mit, der vielleicht als dreifaches Carcinom angesehen werden kann; bei einer 39-jährigen Frau entwickelte sich drei Jahre nach der recidivfreien Entfernung eines Kankroids der grossen Schamlippe ein Carcinom der Brustdrüse, zu dem sich nach weiteren zwei Jahren ein inoperables Carcinom der Portio uteri gesellt hatte. Mandry hat eine Reihe von voneinander unabhängig entstandenen Hautcarcinomen beschrieben. — Ich selbst habe ebenfalls eine Reihe von doppelten Carcinomen beobachtet, die demnächst von einem meiner Schüler näher beschrieben werden sollen, und von denen das Folgende prinzipielles Interesse darbietet. Bei einem Manne sass im Ösophagus in der Höhe der Bifarkation ein grosses cirkuläres carcinomatöses Geschwür (verhornender Plattenepithelkrebs); im Magen dicht an der Cardia ein breiter, lappiger, in der Mitte etwas zerfallener Tumor, der sich mikroskopisch als ein typisches Carcinoma adenomatosum ergab. Man könnte durch solche Fälle dazu verführt werden, die Dispositionslehre in der Weise festzuhalten, dass man annimmt, dass zwar nicht die erste Anlage, aber das destruierende Wachstum der Carcinome von einer allgemeinen Disposition abhängig ist; indem man die Auffassung vertreten könnte, dass die in Lymphspalten vordringenden und zu Metastasen Anlass gebenden Zellen nur deswegen nicht zerstört werden, weil die normale Resorptionsfähigkeit des Körpers herabgesetzt ist. — Inwiefern sonst allgemeine Momente (Nahrung, Klima, Stand etc.) von Wichtigkeit für das Auftreten des Carcinoms sind, ist noch sehr wenig erforscht. Die Auffassung F. W. Beneckes, dass bei einem Überschuss der Säfte an stickstoffhaltigen Bestandteilen und phosphorsauren Salzen Disposition für Carcinom bestehe, ist wohl kaum haltbar; Hauser weist z. B. darauf hin, dass Hautkrebse besonders häufig bei Landleuten und Proletariern vorkommen, bei denen Fleisch nicht zu den täglichen Speisen gehört und von einer üppigen, an Proteïnsubstanzen reichen Nahrung keinesfalls die Rede sein kann. Hendley führt an, dass nach seinen Beobachtungen an Indiern unter 102 Krebskranken 61 ausgesprochene Vegetarianer gewesen sind. Haeberlin hat für die Entwickelung des Magenkrebses weder einen Einfluss der Ernährung, noch des Berufes oder Standes oder der Jahreszeiten feststellen können; Steiner giebt dagegen für den Zungenkrebs an, dass er in 70% aller Fälle bei den Angehörigen der besseren Stände gefunden wird; Erichsen behauptet, dass Krebs in kalten Gegenden unbekannt, in heissen wenig bekannt, in den Ländern der mittleren Zone am häufigsten sei. — Doch sind alle diese Dinge noch sehr wenig erforscht. — Auch Fiessinger behauptet, dass im hohen Norden und Süden der Krebs selten sei und ein gewisser Einfluss

des Wassers auf Verbreitung der Krankheit nachweisbar sei. Was die Organdisposition anbetrifft, so ist es auffallend, dass namentlich die Carcinome des Ovariums so häufig doppelseitig auftreten, so dass man fast von einer Systemerkrankung sprechen könnte; so berechnet z. B. Pfannenstiel für das papilläre Carcinoma adenomatosum des Ovariums 68,4% doppelseitiges Auftreten. — R. Benecke hat die Vermutung ausgesprochen, dass auch die örtliche Disposition der einzelnen Körperteile mit den örtlichen Verschiedenheiten der Aufgabe und Leistung zusammenhängen könne. Chronischen Reizungen gegenüber wären sicher die Epithelien verschiedener Stellen ganz verschieden beanlagt, der Hand- und Fussrücken anders als Handteller und Fusssohle; der unbewegliche Epithelbelag des Gaumens anders als das Epithel der leicht beweglichen Zunge. Es ist daher interessant, festzustellen, dass sich traumatisch veranlasste Krebse gerade an jenen, vielleicht weniger erregbaren Stellen ausserordentlich selten entwickeln, obgleich sie doch gerade wiederholten Reizen und Traumen besonders ausgesetzt sind.

9) Umwandlung gutartiger Neubildungen in Carcinome

Litteratur.

1. Bardenheuer, Seltene Formen von multiplen Drüsenwucherungen der gesamten Dickdarm- u. Rektalschleimhaut neben Carcinoma recti. Arch. f. klin. Chir. Bd. 41. 1891.
2. Ehrendörfer, Die primäre carcinomatöse Degeneration der Fibromyome des Uterus. Ctbl. f. Gynäkol. Bd. 16. Nr. 27.
3. Fränkel, B., Der Kehlkopfkrebs, seine Diagnose und Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 1—4.
4. Franke, Beitrag zur Geschwulstlehre. Virch. Arch. Bd. 121. S. 187.
5. Hauser a. a. O.
6. Derselbe, Über Polyposis intestinalis adenomatosa und deren Beziehungen zur Krebsentwickelung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 55. S. 429.
7. Klebs, Die allgem. Pathol. Bd. II.
8. Lubarsch, Virch. Arch. Bd. 111.
9. Pfannenstiel, Über die papillären Geschwülste des Eierstocks. Arch. f. Gynäkol. Bd. 48.
10. Pomorski, Ztschr. f. Geburtsh. Bd. 16.
11. Rapok a. a. O.
12. Ribbert, Virch. Arch. Bd. 141.
13. Schafstein, Über einen Fall von Mammakrebs mit Knochenmetastasen. Dissertat. München 1889.
14. Seeger, Solide Tumoren der Ovarien. Diss. München 1889.
15. Semon, F., Die Frage des Übergangs gutartiger Kehlkopfgeschwülste in bösartige etc. A. Hirschwald. Berlin 1888; ferner Intra-laryngeal surgery and malignant disease of larynx. Brit. med. journ. 4. 15. Juni 1887.
16. Thost, Deutsch. med. Wochenschr. 1888. Nr. 34.
17. Volkmann a. a. O.

Ob gutartige Neubildungen sich in Carcinome umwandeln können ist eine Frage, die sehr verschieden beantwortet ist. Nicht wenig Autoren

betrachten es als völlig bewiesen, dass eine krebsige Umwandlung gutartiger Neubildungen vorkommt; insbesondere sollen einfache Polypen und Papillome leicht „krebsig" degenerieren, wie z. B. Klebs (7) annimmt. Auch Ribbert (12) spricht von Schleimhautpolypen, „deren Übergang in Carcinome bekanntlich nicht selten ist". Cohn hat von den papillären Adenomen des Eierstocks sogar behauptet, dass sie ausnahmslos in gewisser Zeit krebsig entarten müssten. Rapok (11) glaubt feststellen zu können, dass sich unter 309 Gesichts- und Lippenkrebsen 182 aus Warzen entwickelten, während Volkmann (17) doch nur 11mal unter 223 Fällen von Extremitätenkrebs eine Entwickelung aus angeborenen Mälern feststellen konnte. Dass aber eine carcinomatöse Entartung, nach allem, was wir in Kapitel 1 und 2 auseinandergesetzt haben, überhaupt nur für epitheliale Tumoren diskutierbar ist, sei gegenüber Ehrendorfer (2) bemerkt, welcher primäre carcinomatöse Entartung von Uterusmyomen beobachtet haben will. Andere Autoren halten dagegen eine Umwandlung von gutartigen epithelialen Neubildungen in Carcinome für sehr selten oder überhaupt noch nicht für völlig bewiesen. Schafstein (13) giebt an, dass unter 989 Fällen von Mammakrebsen 23 aus Adenomen entstanden waren = 2,3 %, Thost (16) hält den Übergang von Kehlkopfspapillomen in Carcinome zwar für möglich, aber jedenfalls für sehr selten; B. Fränkel (3) meint, dass Übergangsformen von Papillomen zu Krebsen vorkommen, die aber auch nur Ausnahmebefunde darstellen. Pfannenstiel (9) will zwar nicht leugnen, dass eine carcinomatöse Degeneration von Ovarialadenomen vorkommen kann, er weist aber darauf hin, dass das jedenfalls viel seltner ist, als angenommen wird und viele papilläre Ovarialadenome viele Jahre lang bestehen bleiben, ohne jemals eine krebsige Veränderung aufzuweisen. Am eingehendsten ist die Frage jedenfalls durch die von Semon angeregte Sammelstatistik für die Kehlkopfstumoren untersucht worden. Hier ergab sich nach den Angaben der befragten Ärzte, dass unter 10774 Fällen überhaupt nur 45mal ein scheinbarer Übergang in Carcinome stattgefunden hat. Semon (15) weist im einzelnen nach, dass von diesen 45 Fällen noch 33 Fälle zweifelhaft sind, so dass nur 12 einigermassen sichere Fälle übrig bleiben; aber auch bei diesen möchte ich noch einige Zweifel nicht unterdrücken, zumal mehrfach die histologischen Angaben zweifelhaft sind und auch die Untersuchung der zur Probe excidierten Stücke nur einmal vorgenommen wurde. In dieser Beziehung ist der Fall von Semon sehr lehrreich, indem er in einem zuerst entfernten Stück eines Stimmbandtumors das mikroskopische Bild einer gutartigen Warze fand, während in einem 5 Tage später excidierten Stück das deutliche Bild des Kankroids vorhanden war. Man wird nach den Ergebnissen dieser Sammelforschung die Umwandlung gutartiger Kehlkopfstumoren in Carcinome zum mindesten für eine excessive Seltenheit erklären müssen.

Auch bei anderen, einzelnen Mitteilungen, wie denen von Pomorski (10) und Seeger (14) (Umwandlung einer Dermoidcyste in Carcinom), ferner den Fällen von Franke (4), wo sich bei einem 40jährigen Manne 2 Atherome in Carcinome umgewandelt haben sollen, ist deswegen immer noch ein Zweifel gestattet, weil die histologischen Beschreibungen nicht genau genug sind; bei der Kombination der Dermoidcysten mit Carcinom ist ja eine genaue histologische Untersuchung besonders notwendig.

Wenn wir von einem allgemeinen Standpunkt aus ein Urteil über die Umwandlungsfrage abgeben wollen, so können wir weder zu einem rund bejahenden noch zu einer verneinenden Antwort kommen. Hierüber würde man erst dann a priori ein Urteil fällen können, wenn wir über das Wesen und die Ursachen der krebsigen Neubildungen besser aufgeklärt wären, als das bisher der Fall ist. So können wir nur sagen, dass man die Möglichkeit einer derartigen Umwandlung zugeben muss, vom Standpunkt jeder Theorie, die bisher für die Krebsbildung aufgestellt ist. Gleichviel ob man chronische Reizwirkung, besondere Disposition oder Mikroorganismen als das wesentlichste ätiologische Moment ansieht, immer werden wir es dann für möglich halten müssen, dass diese besonderen Momente auch auf eine bereits bestehende epitheliale Neubildung einwirken; und so würde es sicherlich verkehrt sein, a priori die Möglichkeit einer derartigen Umwandlung abzulehnen. Anders verhält es sich aber mit unserem Urteil im einzelnen Fall. Hier müssen mehrere Punkte berücksichtigt werden. Pfannenstiel hat mit Recht darauf aufmerksam gemacht, dass jedes Carcinom mit gewahrtem Drüsentypus notwendigerweise ein Stadium durchmachen muss, in dem es einem Adenom gleicht; da das Hauptcharakteristikum für die carcinomatöse Beschaffenheit das schrankenlose Wachstum und der Durchbruch der physiologischen Grenzen ist, können wir in einem bestimmten Stadium — selbst unter Zuhilfenahme der feinen histologischen Strukturen — nicht entscheiden, ob ein Tumor noch adenomatös, oder bereits bösartig, carcinomatös ist. Das beste Beispiel hierfür bieten ja die metastasierenden Adenome der Schilddrüse, welche in ihrem histologischen Bau durchaus mit gutartigen Adenomen übereinstimmen, sich biologisch aber genau wie Carcinome verhalten. Wie lange sich nun ein Carcinom in dem adenomatösen Stadium halten kann, wie lange es überhaupt dauert, bis es die physiologischen Grenzen durchbricht, das zu beurteilen fehlen uns bisher alle Anhaltspunkte und auch aus der Grösse können wir nicht ohne weiteres auf ihr Alter schliessen, zumal die Schnelligkeit des Wachstums auch von Nebenumständen abhängig sein kann und jedenfalls nicht in allen Organen die gleiche ist. Wissen wir doch, dass manche Carcinome in wenigen Monaten zu mächtiger Grösse heranwachsen und zum Tode führen, während in anderen Fällen sich die Krebskrankheit auf 10, 15, 18 Jahre (Billroth) hinzieht;

ja Williams beschreibt sogar einen Fall von Ulcus rodens, in dem sich die Erkrankung vom 14.—36. Lebensjahre, also 22 Jahre hinzog. In anderen Fällen sehen wir, dass auch ganz kleine Tumoren bereits deutlich carcinomatös sind und nicht mehr mit einem adenomatösen oder papillomatösen Tumor verwechselt werden können; vgl. z. B. den von mir oben erwähnten Fall eines knapp linsengrossen Ileumkrebses. Wenn man also Fälle zu Gesicht bekommt, in denen ein exstirpierter Tumor die Struktur eines Adenoms besass und nach einiger Zeit an der gleichen Stelle eine carcinomatöse Neubildung entsteht, so wird man wohl berechtigt sein, auch den ersten Tumor für das noch adenomatöse (oder papillomatöse) Stadium eines Carcinoms zu erklären. Aber selbst wenn man einen langsam wachsenden Tumor beobachtet, der mit allen klinischen und anatomischen Eigenschaften des Adenoms ausgestattet ist und eine solche Neubildung nach einiger Zeit den anatomischen und klinischen Charakter ändert und carcinomatös wird, bleibt noch die Auffassung übrig, dass es sich von vornherein um eine carcinomatöse Neubildung gehandelt hat, bei welcher nur das Durchgangsstadium ungewöhnlich lange dauerte. Ich will keineswegs für eine solche Auffassung eintreten; aber sie ist so lange möglich, als wir noch nichts Bestimmteres über das Wesen des Carcinoms wissen. Alle diese Erwägungen kommen namentlich in Betracht bei den interessanten Fällen von multiplen adenomatösen Dickdarmpolypen, kombiniert mit Rektumcarcinom, wie sie Bardenheuer (1) und Hauser (6) beschrieben haben und wozu wohl auch ein von Lubarsch (8) beschriebener Fall gehört. In diesen 3 Fällen, wozu noch 2 von Hauser bereits früher kurz erwähnte Fälle gehören, handelte es sich um ausserordentlich zahlreiche, warzige und polypöse Wucherungen der Dickdarmschleimhaut, (nur in einem Falle von Hauser und den von Lubarsch waren auch vereinzelt Neubildungen im Dünndarm vorhanden) neben denen Carcinome des Rektum vorhanden waren (nur in dem Fall von Lubarsch, bei einem 62jährigen Mann, war noch kein ausgesprochenes Rektumcarcinom vorhanden; wohl aber fand sich im Rektum ein viel grösserer, mächtigerer Polyp mit breiter Basis, der bei mikroskopischer Untersuchung zahlreiche atypische Epithelwucherungen darbot und bereits stellenweise der Membrana propria entbehrte; möglicherweise also ein beginnendes Carcinom gewesen ist). Hauser hat nun besonders eingehend auseinandergesetzt, inwiefern sich diese multiplen Polypen von den auf entzündlicher Basis entstandenen, vereinzelt auftretenden Darmpapillomen unterscheiden: 1. verhält sich das Schleimhautbindegewebe völlig passiv; 2. zeigen die einfachen schlauchförmigen Drüsen des Dickdarms, Ausbuchtungen und Seitensprossen, wodurch kompliziertere, verzweigte Drüsenkomplexe entstehen, und schliesslich auch das Epithel mehrschichtig wird; 3. endlich nimmt das Epithel stellenweise völlig polymorphen Charakter an und

zeigt nirgends Schleimbildung. Es haben also die Zellen ihre physiologische Funktionsfähigkeit zugleich mit den morphologischen Veränderungen verloren; während es sich bei den gewöhnlichen Schleimhautpolypen um einfache Drüsenhypertrophieen mit Erhaltung oder selbst Steigerung der physiologischen Funktion handelt. Über das Verhältnis, das zwischen diesen atypischen Polypen und dem Krebs steht, ist eine Entscheidung so leicht nicht herbeizuführen. Hauser hat selbst die Frage erörtert, ob nicht die zahlreichen atypischen Polypen bereits als beginnende Carcinome betrachtet werden müssten; diese Ansicht aber deswegen abgelehnt, weil nach allem, was wir bisher wissen, die Existenz einer so ungeheuren Anzahl primärer Krebse wenig Wahrscheinliches für sich hat; ferner nirgends, auch bei den grösseren Polypen nicht, ein Durchbruch der physiologischen Grenzen nachweisbar war und auch wenigstens graduelle Unterschiede in der Struktur zwischen den Epithelien des Carcinoms und der Polypen bestanden. Er glaubt daher, dass es sich um von einander unabhängige Neubildungen handelt und dass höchstens die Beziehungen zwischen den adenomatösen Wucherungen und dem Carcinom bestehen, dass sie infolge ihrer Epithelbeschaffenheit und des chronischen Reizzustandes, in dem sie namentlich in den tieferen Abschnitten des Dickdarms durch die fortwährende Einwirkung mechanischer Insulte erhalten werden, eine erhöhte Disposition zur Krebsbildung besitzen. Aber auch hier muss man doch zugeben, dass die Hauserschen Gründe nur relative Beweiskraft besitzen; es handelt sich eben thatsächlich nur um graduelle Unterschiede und nicht um prinzipielle und deswegen könnte man wohl die Möglichkeit aufstellen, dass der im Rektum befindliche deutlich carcinomatöse Tumor, als der älteste, bereits das adenomatöse Durchgangsstadium überwunden hatte; und auch der Einwand, dass das Vorhandensein so vieler primärer Krebse ein unerhörtes Ereignis wäre, ist kein prinzipieller; weil zwischen dem nachgewiesenen Vorkommen von 2 oder 3 primären Carcinomen und dem etwaigen Vorkommen von 1000 primären Krebsen ebenfalls nur ein gradueller Unterschied besteht. Man sieht demnach, wie die Entscheidnng der Frage von dem Übergang gutartiger epithelialer Neubildungen in carcinomatöse innig mit der Frage von dem Wesen der Krebsbildung verknüpft ist und deswegen vorläufig nur subjektiv beantwortet werden kann. Wir werden daher im Kapitel 7 nochmals darauf zurückkommen.

4. Metastasen und Recidive.

Litteratur.

1. Börner, Über Metastasen nach Mammacarcinomen in der Wirbelsäule. Diss. Berlin 1881.
2. Borchers a. a. O.
3. Durand a. a. O.

4. Freund, H., Über die Behandl. bösartiger Eierstocksgeschwülste. Ztschr. f. Gynäkol. Bd. 17. Heft 1.
5. Frick, Ein Beitrag zu den Erfahrungen über die operative Behandlung des Mammacarcinoms. Ztschr. f Heilkunde. Bd. 9. S. 452.
6. Frohmann, Nauwercks patholog. anat. Mitteil. Nr. 16.
7. Hauser a. a. O.
8. Heidenhain, L., Über d. Ursachen d. lokalen Krebsrecidive nach Amputatio mammae. Arch. f. klin. Chir. Bd. 39. Heft 1.
9. Helferich, Fall von tiefliegendem Carcinom am Vorderarm. Deutsch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 49.
9a. Hippel, v., Ein Fall von multiplen Cystoadenomen der Gallengänge mit Durchbruch ins Gefässystem. Virch. Arch. Bd. 123. S. 473.
10. Kantorowicz, Zur Pathogenese der akut. allgem. Carcinomatose etc. Ctbl. f. allg. Pathol. Bd. 4.
11. Lebensbaum, Krebs der Vagina als Impfmetastase bei Corpuscarcinom. Centralbl. f. Gynäkol. 1893. Nr. 6.
12. Lépine, Über einen Fall von Magenkrebs mit einer kol. linksseit. supraklavikul. Drüsenschwellung. Deutsch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 13.
13. Leuzinger, Die Knochenmetastasen bei Krebs. Dissert. Zürich 1886.
14. Lubarsch, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1891. S. 502.
15. Pfalzgraf, Ein von der Haut unabhängiges Carcinom am Vorderarm. Diss. Greifswald 1889.
16. Pfannenstiel a. a. O.
17. Derselbe, Zeitschr. f. Gynäkol. Bd. 28. Heft 2.
18. Pic et Bret, Contribution à l'étude du cancer secondaire du cœur. Revue de Méd. Bd. XV. p. 1022.
19. Recklinghausen, v., Die fibröse od. deformierende Ostitis etc. Festschr. d. Assistent. zu R. Virchows 70. Geburtstage 1891. G. Reimer.
20. Ribbert, Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 1—4.
21. Sasse, Ostitis carcinomatosa bei Carcinom der Prostata. Arch. f. klin. Chir. Bd. 48. S. 593.
22. Schafstein a. a. O.
23. Schweppe, Ein Fall von Magencarcinom mit anscheinend sehr schnellem Verlauf. Diss. Göttingen 1890.
24. Seelig, Patholog.-anat. Untersuch. über die Ausbreitungswege des Uteruscarcinoms im Bereiche des Genitaltraktus. Virch. Arch. Bd. 148. S. 80.
25. Sturzenegger, Beiträge zur Lehre von der Krebsmetastase. Dissert. Zürich 1892.
26. Thorn, Zur Infektiösität des Carcinoms. Ctbl. f. Gynäkol. 1894. Nr. 10.
27. Troisier, L'adénopathie sus-claviculaire dans les cancers de l'abdomen. Arch. génér. de Méd. 1893. S. 423.
28. Tross, Beiträge zur Frage über die Übertragbarkeit d. Carcinome. Dissert. 1887. Heidelberg.
29. Volkmann a. a. O.
30. Weil, Zur Carcinomrecidive nach Totalexstirpation des Uterus. Prag. med. Wochenschr. 1893. N. 6.
31. Winter, Über die Recidive des Uteruskrebses, insbesondere über Impfrecidive. Zeitschrift f. Gynäkol. Bd. 27. S. 101.

Nachdem bereits in diesem Bande Seite 128—136 die allgemeine Lehre von der Metastase besprochen ist, bleibt es hier nur noch übrig, einige für die Carcinome speziell wichtige Punkte hervorzuheben. — Zunächst

ist es wichtig, dass die verschiedenen Carcinome sich in Bezug auf die Häufigkeit der Metastasen sehr verschieden verhalten. So konnte schon oben erwähnt werden, dass bei den an chronische Reize anschliessenden Carcinomen nur sehr selten Metastasen auftreten. Durand (3) giebt für die Narbencarcinome an, dass selbst Lymphdrüseninfektion erst in sehr später Zeit eintritt; Borchers (2) berichtet gleiches für die in Fistelgängen entstehenden Carcinome, ebenso R. Volkmann (29) bei den aus chron. Geschwüren oder Narben etc. entstehenden Krebsen; das gleiche gilt vom Lupuscarcinom [1]). In allen diesen Fällen werden schon Lymphdrüsenmetastasen nur selten und spät beobachtet und innere Metastasen gehören zu den grössten Seltenheiten (nach Volkmann 1,5%; auf 128 Fälle 2 mal). In anderen Fällen liegt es dagegen umgekehrt. Schon bei den Hautcarcinomen giebt Volkmann an, dass die aus angebornen Mälern entstandenen viel häufiger Metastasen machen. Von den Magencarcinomen ist es längst bekannt, wie häufig Metastasen vorkommen (nach Schröder allein 50% Lebermetastasen), und auch bei den meisten Mammakrebsen sind wenigstens regionäre Metastasen fast immer vorhanden. Aber selbst die verschiedenartigen Krebse eines und desselben Organs zeigen Verschiedenheiten in der metastat. Verbreitung; so giebt Hauser für den Magenkrebs an, dass das Carcinoma gelatinosum und der solide Krebs meist nur regionäre Metastasen in der Serosa hervorbringen, grosse medulläre oft nur Lymphdrüsenmetastasen erzeugen, während einfache und skirrhöse Krebse, selbst bei geringer Grösse des Primärherdes, sehr mächtige Metastasen in Leber und anderen Organen machen. — Ebenso bestehen sehr grosse Unterschiede in der Zeitdauer der Metastasenbildung. So giebt Frick (5) an, dass bei Mammacarcinomen Lymphdrüsenmetastasen selten vor dem 7. Monat eintreten, während dagegen für Magencarcinome verschiedene Angaben vorliegen, dass es innerhalb weniger Wochen zu ausgedehntester Metastasenbildung kommen kann. (Demme, Schweppe (23).) Freilich sind solche Angaben auch nicht so ohne weiteres zu gebrauchen; denn daraus kann man doch nur schliessen, dass sich sichtbare, auffällige Metastasen in kurzer Zeit entwickelten; wie lange vorher das Carcinom schon bestand, kann man nicht angeben, zumal es viele Fälle giebt, die den Nachweis bringen, wie lange die Latenz eines Magencarcinoms sein kann. Jedenfalls beweisen aber manche Fälle, dass eine fortbestehende Metastasenbildung in kurzer Zeit den Höhepunkt erreichen kann. Ich habe selbst einen Fall von Magenkrebs seziert, wo etwa 8 Wochen vor dem Tode noch keine, irgendwie nennenswerte Krankheitssymptome bestanden; drei Wochen später der

---

[1]) Hier ist es auch besonders nötig, selbst bei erheblicher Drüsenverhärtung die mikroskopische Untersuchung vorzunehmen; in einem Falle von Lupuscarcinom konnte ich in den verhärteten Drüsen, die makroskopisch carcinomverdächtig aussahen, nur eine chronische Entzündung mit vereinzelten Tuberkeln nachweisen.

Verdacht auf Carcinom mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgesprochen wurde und nach acht Tagen die ersten Knoten im Bauchraum gefühlt werden konnten. Auch bei Uteruscarcinomen kommt es relativ frühzeitig zur wenigstens regionären Metastasenbildung; so hat A. Seelig (24) durch sehr genaue Untersuchungen gezeigt, dass namentlich bei Kollumcarcinomen schon frühzeitig im paravaginalen Gewebe, in grossen Lymphgefässen und Venen Carcinomnester gefunden werden. — Was die Wege der Metastasierung anbetrifft, so ist schon oben bemerkt worden, dass die Carcinome meist auf dem Wege der Lymphbahnen metastasieren. Werden dann grössere Lymphstämme oder sogar der Ductus thoracicus ergriffen, so kann es zu einer allgemeinen miliaren Carcinose kommen, wobei vor allem beide Lungen gleichmässig ergriffen sind und Ähnlichkeit mit einer an akuter Miliartuberkulose erkrankten Lunge darbieten. Solche Fälle sind mehrfach beschrieben worden und ich selbst habe einen ausgezeichneten derartigen Fall nach Magenkrebs beobachtet. Sehr interessant ist es nun aber, dass ebenso wie die allgemeine akute Miliartuberkulose, auch die akute allgemeine Carcinose durch Einbruch von carcinomatösen Herden in die Lungenvenen entstehen kann, wie das neuerdings Kautorowicz (10) in einem Fall von Mammakrebs beobachtet hat. Dass auch sonst die Metastasenbildung auf dem Blutwege geschehen kann, ist oft genug betont worden; Hauser hat es namentlich für die Lebermetastasen nach Magenkrebs nachgewiesen und Pic und Bret (18) sind der Meinung, dass die Carcinommetastasen des Herzens stets auf dem Blutwege entstehen. — Ein Punkt, der von sehr viel verschiedenen Faktoren abhängig ist, ist die besondere Lokalisation der Metastasen. Schon oben (S. 136) haben wir erwähnt, dass die Ursachen, weshalb gerade in den Organen, die mit am häufigsten Sitz primärer Krebse sind, am seltensten metastatische Carcinome gefunden werden, noch nicht ergründet sind. Das gilt auch für die von Virchow zuerst gemachte Beobachtung, dass man relativ häufig bei Magencarcinom die supraklavikulären Lymphdrüsen (bes. links) vom metastasischen Knoten eingenommen findet, so dass dieses Faktum sogar differentialdiagnostisch von Wichtigkeit sein könne. Lépine (12) hat neuerdings über einen derartigen Fall berichtet und Troisier (27) hat auch bei anderen Carcinomen ähnliches beobachtet; er findet auch die linksseitigen retroklavikulären Lymphknoten häufig erkrankt und meint, dass die linksseitigen Drüsen deswegen häufiger ergriffen werden, weil (?) die Infektion auf dem Wege des Ductus thoracic. vor sich geht. — In anderen Fällen mag die besondere Lokalisation durch äussere Momente veranlasst sein; vielleicht spielen, namentlich dann, wenn die lokalisierte Metastase an Traumen anschliesst, ähnliche Momente eine Rolle, wie bei der Osteomyelitis, die bekanntlich sich ebenfalls oft an der Stelle lokalisiert, wo ein Trauma stattgefunden hat. Die Veränderungen der Zellen, welche wie Meltzer nachgewiesen hat, bei Erschütterung

der lebenden Materie stattfinden, geben vielleicht hierfür eine Erklärung. So berichtet Pfalzgraf (15) über einen 78jährigen Fischer mit Lippenkrebs, bei den ich nach Heben einer schweren Last bald eine Metastase im rechten Vorderarm ausbildete. — Wiederum in anderen Fällen spielt die Grösse der Carcinomzellen eine Rolle, indem nämlich die kleinen Zellen, nur dort sitzen bleiben werden, wo die Kapillaren sehr eng sind, während andererseits grosse Carcinomzellen dort nicht hingelangen können, wo ihr Durchmesser für das Kaliber der Kapillaren zu gross ist. Solche Momente spielen auch bei den Knochenmetastasen eine nicht unbedeutende Rolle, die in letzter Zeit vielfach Gegenstand der Diskussion gewesen sind. So ist z. B. die Thatsache, dass nach Mammakrebsen viel häufiger Knochenmetastasen auftreten, wie nach Uteruskrebsen (14 % bei Mammakrebsen nach Leuzinger (13) und Schafstein (22); 3,5 bezw. 2,3 % bei Uteruskrebsen [Leuzinger]) vielleicht dadurch zu erklären, dass die Mammakrebse sehr häufig kleinzellig, die Uteruskrebse meist grosszellig sind. Dass die Knochenmetastasen oft frühzeitiger auftreten, wie die anderer Organe, beruht vielleicht auf einer geringeren Widerstandskraft, wegen der langsamen Blutströmung; die Metastasen beginnen meist im Knochenmark, wo sie sich diffus ausbreiten; Knochenneubildung erfolgt dabei hauptsächlich bei langsamer wachsenden Krebsen. — Die einzelnen Knochen sind verschieden oft Sitz der Metastasen; ziemlich allgemein stimmt man darüber ein, dass die Reihenfolge ungefähr folgende ist: Schädel, Wirbelsäule, Becken, Humerus, Femur, Sternum, Rippen. (Leuzinger, Börner, Schafstein.) — Dass der sekundäre Knochentumor oft viel grösser sein kann, wie der primäre, ist namentlich bei Schilddrüsencarcinomen oft beobachtet worden; auch Leuzinger hebt es hervor und Helferich (9) meint, dass die Wachstumsunterschiede auf Unterschiede der Ernährungszufuhr zurückzuführen sind. v. Recklinghausen (19), der die Beziehungen zwischen Prostatakrebs und Knochenmetastasen einer gründlichen Untersuchung unterworfen hat, meint sogar, dass der primäre Protastakrebs wegen seiner Kleinheit mitunter übersehen werden könne. Die lokale Disposition des Knochensystems, bezw. einzelner Knochen zur Aufnahme der verschleppten Krebskeime sieht v. Recklinghausen in den besonderen Cirkulationsverhältnissen, welche durch die auf Grund funktioneller Hyperämieen stellenweise hervorgerufenen Dilatationen der Kapillarvenen bedingt seien. Verlangsamung des Blutstroms erleichtert das Liegenbleiben der verschleppten Krebszellen, die dann nach Art wandständiger Thromben durch Wirbelstrombildungen festgehalten werden. Die metastatischen Knochenkrebse gehören zur infiltrierenden Form und schon deswegen, besonders aber wegen des in ihrer Nähe so häufig stattfindenden lebhaften Knochenanbaues, kann man direkt von einer „carcinomatösen Ostitis" sprechen. — Sasse (21), welcher die Beobachtungen v. Recklinghausens durchweg bestätigte, verfügte ebenfalls über einen Fall von

Prostatakrebs mit diffuser allgemeiner Carcinose des Skelettsystems, wobei der Prostatakrebs selbst noch sehr klein geblieben war. — Dass der Bau der Metastasen im wesentlichen mit dem der Primärgeschwulst übereinstimmt, hebt namentlich Hauser (7) hervor, während Hansemann betont, dass sehr erhebliche Abweichungen vorhanden sein können; sowohl in der Zellform, wie in den Mitosen und dem Verhältnis zwischen Stroma und Parenchym. Es ist das ja in der That nicht selten nachweisbar, dass eine Metastase zwar nicht prinzipiell, aber graduell vom Primärtumor erheblich abweichen kann; es beweist das die Bedeutung, welche Cirkulationsverhältnisse sowohl, als auch die gesamte Nachbarschaft für die Ausbildung des Carcinoms besitzen. Hier wäre auch noch der Frage zu gedenken, ob bei der Metastasenbildung nur die Epithelien verschleppt werden oder auch ein desmoider Keim, aus dem das Stroma des metastatischen Knotens gebildet wird. Hanau hat im Anschluss an seine gelungenen Übertragungsversuche von Carcinomen auf Ratten in überzeugendster Weise gezeigt, dass das verschleppte Epithel in formativer Weise auf das Bindegewebe einwirkt und somit aus dem Bindegewebe des fremden Ortes das Stroma gebildet wird. — Endlich wäre noch derjenigen sekundären Krebse zu gedenken, welche nicht auf dem Wege der Lymphbahnen oder Blutbahn, sondern durch Implantation entstehen. Sie spielen namentlich im Peritoneum nach Magen- und Darmkrebs eine grosse Rolle, wobei die Dissemination der durchbrechenden Krebszellen nach Hauser durch die Darm- und Magenperistaltik befördert wird. Ein sehr beweisendes Beispiel solcher Krebsimplantationen ist von Lubarsch (14) mitgeteilt worden, welcher bei einem Carcinom des Magens auf dem linken Ovarium mächtige Krebsknoten fand, während das rechte in Verwachsungsmassen eingebettete und dadurch geschützte Ovarium freigeblieben war. Dass diese durch Implantation entstehenden sekundären Krebse, wie Freund (4) meint, immer nur eine bescheidene Ausnehmung besitzen und frühzeitig zerfallen, kann nicht für alle Fälle zugegeben werden, häufig ist es allerdings der Fall. — Diese Implantationsmetastasen sind für die Theorie der Metastasenbildung deswegen von Wichtigkeit, weil sie sicher auch bei nicht carcinomatösen Neubildungen vorkommen; so hat sie Baumgarten nach der Operation einer einfachen glandulären Ovarialcyste beobachtet und noch häufiger wurden sie bei papillären Ovarialadenomen gefunden. Es ist sicher, wie das Olshausen und auch Pfannenstiel (16) ausgeführt haben, dass diese Implantationsmetastasen durchaus nicht den Wert bösartiger Gebilde haben, sondern lediglich den Beweis bilden, dass noch lebensfähige Zellen verpflanzt wurden und diese gute Ernährungsbedingungen im Peritonealraum fanden. — Wenn wir hieran anknüpfend nochmals die Frage aufwerfen, welches die Ursache der Metastasenbildung ist, so müssen wir vor allem noch an die Metastasenbildung anknüpfen, welche bei Schilddrüsen- und Leberade-

nomen (Frohmanns) beobachtet ist. Liegt die Ursache der Metastasenbildung in der Erkrankung der Epithelien oder liegt sie in bestimmten Allgemeinzuständen des Körpers? Müssen wir jeden epithelialen Tumor, auch wenn er einen typisch adenomatösen Bau besitzt, ein Carcinom nennen, oder giebt es auch metastasierende Adenome? Die Beantwortung der Frage ist eine ungemein schwierige. An und für sich könnte man geneigt sein, die Auffassung zu vertreten, dass alle metastasierenden epithelialen Neubildungen Carcinome sind. Zeigen doch, wie wir oben ausgeführt haben, viele Carcinome während eines bestimmten Stadiums adenomatöse Struktur und dokumentieren sie sich doch oft erst als Carcinome durch die lokale Metastasierung (Eindringen in Lymphbahnen). Aber mit dieser Antwort würden wir die Hauptfrage umgehen. Denn es handelt sich wesentlich darum, ob die Metastasenbildung ausschliesslich durch die besondere Eigenschaft der wuchernden Epithelzelle bedingt ist, oder durch bestimmte allgemeine Zustände des Organismus. Berücksichtigen wir nun die Thatsache, dass durchaus nicht alle Carcinome metastasieren, obgleich sie doch stets in Lymphbahnen ihre Zellen aussenden, so erscheint es wahrscheinlicher, dass die mit der Lymphe verschleppten Zellen auch bei den Carcinomen für gewöhnlich ebenso, wie andere epitheliale Elemente resorbiert und zerstört werden und dass erst dann, wenn die normale Resorptionsfähigkeit des Körpers gestört ist, die verschleppten Zellen sich an einem bestimmten Orte ansiedeln und vermehren können. Ob nun nicht auch bei adenomatösen Neubildungen, besonders bei der Schilddrüse, wo die Lymphbahnen nur wenig räumlich getrennt sind von den Drüsenschläuchen, auch einmal ohne aktive Beteiligung der Zellen einzelne in das Lymphgefässsystem hineingelangen können, ist zum mindesten zweifelhaft; wenn es sich in dem oben berichteten Falle Feurers wirklich um eine Schädelmetastase eines Schilddrüsenadenoms gehandelt hat (und nicht etwa um ein endotheliales Angiosarkom mit hyaliner Degeneration), so müssten wir direkt etwas Derartiges annehmen, denn Langhans fand bei der Sektion eine einfache Gallertstruma ohne Durchbruch in Blutgefässe oder dergleichen; ferner hat v. Hippel (9a) einen Fall von multiplen Cystoadenomen der Gallengänge beschrieben, in dem es zu einem Einbruch ins Gefässsystem gekommen war, ohne dass doch irgendwo Metastasen aufgetreten waren und ohne dass irgendwo etwas von carcinomatösem Bau bestand. Wir würden dann im allgemeinen die Metastasenbildung dadurch zu erklären haben, dass die normale Resorptionsfähigkeit des Organismus herabgesetzt ist und im Prinzip somit jeder pathologischen Neubildung die Fähigkeit der Metastasierung zuschreiben müssen, falls Elemente derselben in die Blut- oder Lymphbahn hineingelangen können. Da hierzu bei den Carcinomen infolge ihrer besonderen Struktur stets Gelegenheit gegeben ist, erklärt es sich auch, dass diese Neubildungen so häufig meta-

stasieren, während dies bei anderen Neubildungen nur ausnahmsweise eintreten kann; ferner muss daran gedacht werden, dass die Störung der normalen Resorptionsfähigkeit des Organismus durch die Carcinomzellen selbst bewirkt wird, indem durch den Zerfall der verschleppten Zellen innerhalb der Lymph- und Blutbahn Stoffe frei werden, welche eventuell negativ chemotaktisch wirken und so allmählich immer mehr Leukocyten verhindern, die verschleppten Zellen zu zerstören. Die Beobachtungen, dass die Metastasierung mitunter im Anschluss an Bakterienkrankheiten ausbricht, könnten für diese Hypothese ebenso verwertet werden, wie die Thatsache, dass nicht selten bei Carcinomen eine Verarmung des Blutes an korpuskulären Elementen vorhanden ist. Jedenfalls scheint es uns am wahrscheinlichsten, dass der Vorgang der Metastasierung einmal abhängig ist von der allgemeinen Resorptionsfähigkeit des Körpers und zweitens von besonderen anatomischen Einrichtungen und lokalen Cirkulationsverhältnissen.

Was die Lehre von den Recidiven anbetrifft, so müssen wir annehmen, dass die Recidive nach einer Operation stets von Carcinomzellen ausgehen, welche bei der Operation nicht mit entfernt wurden. L. Heidenhain (8) hat zu dem Zwecke einer Klärung der Frage von den lokalen Recidiven nach Amputation von Mammakrebsen die Amputationsfläche untersucht; in 12 Fällen, wo bereits in der Muskulatur Krebszellen gefunden wurden, traten Recidive ein; in sechs anderen, in denen die Amputationsfläche freigeblieben war, blieben Recidive aus. Dass noch in anderer Weise Recidive eintreten können, die aber nicht scharf sich an die erste Stelle des Carcinoms halten, sondern oft ziemlich weit von ihr entfernt sind, darüber haben uns die Erfahrungen über die sogen. Impfrecidive nach Krebsoperationen aufgeklärt. Schon Tross (28) hatte zwei Fälle von Recidiven mitgeteilt, die dadurch entstanden schienen, dass bei der Operation Partikel des Tumors in die Hautwunde hineingelangt waren (ein Fall von Adenom des Rektum und von Carcinom des Muttermundes). G. Winter (31) hat dann besonders eingehend auf die Bedeutung dieser Recidive aufmerksam gemacht und die Schlussfolgerungen für die Operationsmethode daraus gezogen; er hält es für durchaus bewiesen, dass vom primären Krebs getrennte Partikel im gesunden Gewebe desselben Individiums anhaften und dort einen sekundären Krebs erzeugen können. Weil (30), Lebensbaum (11), Thorn (26), Pfannenstiel (17) u. a. haben diese Meinung durch gute Beobachtungen unterstützt. Ribbert (20) hat einen Fall mitgeteilt, in dem nach Exstirpation einer durchaus unverdächtigen Urachuscyste nach einiger Zeit in der Bauchnarbe ein sehr rasch fortschreitendes Carcinom entstand, und hat sowohl diesen Fall, wie den von Pfannenstiel (mehrere Jahre nach Entfernung eines cystischen Ovarialtumors entsteht in der Narbe ein typisches Adenocarcinom) in seiner Theorie von der Genese der Carcinome durch Absprengung von Epithelzellen verwerten wollen. Allein es liegt auf der Hand, dass beide Fälle doch weiter

nichts sind, als Analoga zu der Metastasierung reiner Gallertstrumen und typischer Leberadenome (Frohmann). Man kann die Fälle entweder so erklären, dass die bereits carcinomatösen Tumoren noch unter dem Bilde gutartiger Cysten verliefen, anfangs langsam wuchsen und erst allmählich stärkere Proliferationskraft erlangten; auch die lange Zwischenzeit findet ihr Analogon in den lokalen Krebsrecidiven, die bekanntlich auch erst nach Jahren aufzutreten brauchen; oder sie können im Sinne meiner oben aufgestellten Hypothese verwertet werden, dass die implantierten Zellen zu stärkerem Wachstum angeregt wurden infolge des Fortfalles bestimmter physiologischer Widerstände.

5. Verhalten der Nachbarschaft.

Litteratur.

1. Abel, Über das Verhalten der Schleimhaut des Uteruskörpers bei Carcinom der Portio. Arch. f. Gynäkol. Bd. 32. Heft 2.
2. Abel und Landau, Arch. f. Gynäkol. Bd. 35. Heft 2.
3. Eckardt, Arch. für Gynäkol. Bd. 32.
4. Elischer, Über Veränderungen der Schleimhaut des Uterus bei Carcinom der Portio vagin. Zeitschr. f. Gynäk. Bd. 22. S. 15.
5. Fränkel, E., Über die Veränderungen des Endometrium bei Carcinoma cervicis uteri. Arch. f. Gynäkol. Bd. 33.
6. Hanau a. a. O.
7. Hansemann a. a. O.
8. Hauser a. a. O.
9. L. Pfeiffer a. a. O.
10. Rosenheim, Über atrophische Prozesse an der Magenschleimhaut etc. Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 51.
11. Schaeffer, W., Über die histologischen Veränderungen der quergestreiften Muskeln in der Peripherie von Geschwülsten. Virch. Arch. Bd. 110. S. 443.
12. Verneuil, Propriétés pathogènes des microbes renfermés dans les tumeurs malignes. Revue de Chir. 10. Oct. 1889.

Das Verhalten der Nachbarschaft zu der krebsigen Neubildung wurde schon oben bei der Besprechung der Bildung des Krebsstromas berührt. Indem wir zu dem Ergebnis kamen, dass die Stromabildung durch den Reiz der epithelialen Wucherung hervorgebracht wird, wurde damit schon festgestellt, dass das Bindegewebe in einen Wucherungszustand geraten kann. Es ist aber von den verschiedensten Autoren, von Hanau (6), Hansemann (7), Hauser (8) hervorgehoben worden, dass das Verhalten des benachbarten Bindegewebes kein konstantes ist, indem es von dem Reiz abhängt, welchen die epitheliale Wucherung ausübt. Hanau hat das besonders scharf ausgedrückt, indem er ausführt, dass es nur eine lokale Frage ist, ob die Wucherung des Stromas in den Vordergrund tritt oder nicht, welche abhängig ist einmal von dem formativen Reiz, den die Krebszelle auf das Bindegewebe ausübt und zweitens von dessen spezifi-

scher Reaktion. So erklärt es sich ja auch, dass die Unterschiede zwischen Carcinoma simplex, scirrhosum und medullare keine prinzipiellen sind, sondern in ein und demselben Organ ein Krebs an einer Stelle den einen, an einer anderen den anderen Typus darbieten kann (z. B. Mamma und Magen), ferner auch die Metastasen in Bezug auf das Verhältnis von Bindegewebe und Parenchym oft so erheblich vom Primärtumor abweichen. Alle diese Dinge gelten nun in eben derselben Weise für andere Gewebsarten, mit denen der Krebs in Berührung tritt; allerdings mit dem Unterschied, dass meistens die degenerativen Veränderungen in den Vordergrund treten; so können wir namentlich in der benachbarten quergestreiften Muskulatur, wie Schaeffer (11) gezeigt hat, einfache Atrophie und Pigmentatrophie, Vakuolisierung, körnige und fettige, wachsartige homogene Entartung und Zerklüftungsvorgänge, aber auch Hypertrophie wahrnehmen und vor allem bekommen wir nicht selten eine Wucherung des Sarkolemms und der Muskelkerne zu sehen, wohl auch eine Bildung von Muskelknospen, wie sie L. Pfeiffer (9) beschreibt. Ferner wurde bereits oben bemerkt, dass das Knochengewebe auf das Eindringen von Krebszellen mit Knochenneubildung reagieren kann. Im allgemeinen kann man wohl den Satz aufstellen, dass die Gewebe um so eher und in um so ausgedehnterer Weise einer regressiven Metamorphose oder Atrophie anheimfallen, je stärker sie differenziert sind; so dass in der That die spezifischen Gewebszellen in der Nachbarschaft von Carcinomen niemals progressive Veränderungen erkennen lassen, sondern entweder sich passiv verhalten oder irgend einer regressiven Veränderung anheimfallen, während alle Stützsubstanzen in einen Wucherungszustand geraten können. Wie weit sich nicht selten der Einfluss des Carcinoms geltend machen kann, das kann man namentlich in Hohlorganen oft genug beobachten. Uterus- und Magenschleimhaut bieten nach beiden Richtungen gute Beispiele dar. Beim Uterus haben übereinstimmend die Untersuchungen von Abel und Landau (1, 2), Eckardt (3), Elischer (4), Fränkel (5) u. a. ergeben, dass bei Portiokrebsen sehr häufig in dem Bindegewebe der Corpusschleimhaut sehr häufig eine rege Proliferation stattfinden kann, die meist so grossartig ist, dass Abel und Landau sogar zunächst von einer sarkomatösen Degeneration der Uterusschleimhaut sprachen. Dass es sich nicht um etwas Derartiges handelt, braucht hier kaum näher entwickelt zu werden, zumal Eckardt, Elischer, Fränkel u. a. bereits nachgewiesen haben, dass es sich um weiter nichts als eine proliferierende Endometritis handelt. Ähnliche Zustände kommen auch beim Pyloruscarcinom in der ganzen Magenschleimhaut vor; häufiger kommt es, wie Rosenheim (10) u. a. gezeigt haben, zu atrophierenden Prozessen, an denen sich in erster Linie die Drüsen, wahrscheinlich aber auch das Bindegewebe beteiligen. In solchen Fällen handelt es sich wohl um eine von den Krebszellen ausgehende chemische,

nicht mechanische Reizung, welche wohl durch Stoffe bedingt wird, welche beim beginnenden und vollendeten Zerfall der Krebszellen frei werden. — Dass auch Mikroorganismen bei diesen sekundären Veränderungen des Nachbargewebes eine Rolle spielen, darauf hat besonders auch Verneuil (11) hingewiesen.

6. Bedeutung des Carcinoms für den Gesamtorganismus.

Litteratur.

1. Auché, Des névrites périphériques chez les cancéreux. Revue d. méd. 1890. Nr. 10.
1a. Dehio, Blutuntersuchungen bei durch Phthise, Carcinom etc. bedingter Anämie. St. Petersb. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1.
2. Einhorn, Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Dissert. Berlin. 1884.
3. Ewald und Jacobson, Über ptomainartige Körper im Harn bei chron. Krankheitsprozessen. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 2.
4. Francotte, Contribution de la névrite multiple. Revue de Méd. 1886. S. 177.
5. Freund, E., Zur Diagnose des Carcinoms. Kongr. f. innere Med. 1889. S. 404.
6. Grawitz, E., Über die Anämieen bei Lungentuberkulose u. Carcinom. Deutsch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 51.
7. Gärtig, Stoffwechseluntersuchungen in einem Falle von Ösophaguscarcinom. Dissert. Berlin 1890.
7a. Häberlin, Über den Hämoglobingehalt des Blutes bei Magenkrebs. Münch. med. Wochenschr. 1888. S. 363.
8. Hoppe-Seyler, Über die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. Virch. Arch. Bd. 124. 1891.
9. v. Jaksch, Über die Alkalescenz des Blutes in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. S. 350.
10. Klemperer, Über den Stoffwechsel und das Coma der Krebskranken. Charité-Annalen. 1891. S. 138.
11. Derselbe, Kongress f. innere Med. 1889. S. 404.
12. Derselbe, CO_2-Gehalt des Blutes bei Krebskranken. Charité-Annalen. 1890. S. 151.
13. Kobler, Über typ. Fieber bei malignen Neubildungen des Unterleibs. Wien. med. Wochenschr. 1892. Nr. 23, 24.
14. Kraus u. Chvostek, Über den Einfluss von Krankheiten auf den respirat. Gaswechsel. Wien. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 33.
15. Laker, Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Blut. Wien. med. Wochenschr. 1886. S. 987.
16. Laudenheimer, Die Ausscheidung der Chloride bei Carcinomatösen im Verhältnis zur Aufnahme. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. S. 513.
17. Leichtenstern, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes. Leipzig. 1878.
18. v. Limbeck, Grundriss der klin. Pathol. des Blutes. Jena 1892.
18a. Maragliano und Castellino. Über die langsame Nekrobiose der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. inn. Med. Bd. 21. S. 415.
19. Matrai, Chem. Untersuchungen des Blutes bei Krebskranken. Pest. med. chir. Presse. 1885. Nr. 36.
20. Müller, Fr., Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. S. 469.
21. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berl. 1893. A. Hirschwald.
22. Oppenheim, Charité-Annalen 1888.

23. Derselbe u. Siemerling, Neurol. Ctbl. 1886. S. 255.
24. Osterspey, Die Blutuntersuchungen und deren Bedeutung bei Erkrankungen des Magens. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 12, 13.
25. Pée, Untersuchungen über Leukocytose. Dissert. Berlin 1890.
25a. Pilliet, Sur la théorie chimique de la cachexie cancéreuse. Progrès méd. 1888. N. 51.
26. Reinbach, Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Arch. für klin. Chir. Bd. 46. S. 486.
27. Rieder, Beitrag zur Kenntnis der Leukocyten. Leipzig 1882.
28. Rumpf, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Ctbl. f. klin. Med. 1891. S. 441.
29. Schaper, Blutuntersuchungen mittelst Blutkörperchenzählung etc. Dissert. Göttingen 1891.
30. Schneider, G., Über die morphol. Verhältnisse des Blutes etc. Diss. Berlin 1888.
31. Schrader a. a. O.
32. Schweppe a. a. O.
33. Senator, Über Selbstinfektion durch abnorme Zersetzungsvorgänge. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7. S. 235.
34. Strauer, Systemat. Blutuntersuchungen bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. S. 295.
35. Töpfer, Über die Relationen der N-haltigen Bestandteile im Harne bei Carcinomen. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 49.
36. Trinkler, Über die diagnost. Verwertung des Gehalts an Zucker im Blute. Ctbl. f. med. Wissensch. 1890. S. 498.
37. Weintraud, Über morpholog. Veränderungen der roten Blutkörperchen. Virch. Arch. Bd. 131. S. 497.

Die in Gefolgschaft des Krebses so häufig auftretende Kachexie ist gerade in neuerer Zeit Gegenstand eingehenderen Studiums gewesen; während man sie früher als Anzeichen der allgemeinen carcinomatösen Dyskrasie betrachtete, ist man jetzt immer mehr dazu übergegangen, sie als eine von der krebsigen Neubildung ausgehende allgemeine chronische Vergiftung anzusehen, also als eine Art Antointoxikation. Freilich sind die Experimente, welche L. Pfeiffer, Adamkiewicz, Freire nach dieser Richtung an Tieren angestellt haben, wenig beweisend; auch Klemperers (11) Angabe über die Giftigkeit des Blutes Krebskranker sind noch nicht anerkannt, da bisher nur eine fragmentarische Mitteilung vorliegt; und ebenso sind wir noch nicht im stande, anzugeben, welcher Art die Giftstoffe sind und wie sie gebildet werden. So hat Pilliet (25a) es für möglich erklärt, dass es sich um eine Vergiftung durch „Leukomaine" handelt und dass die Krebsepithelien die giftigen Stoffe produzieren, wobei er es freilich unentschieden lässt, ob es sich um spezifische Stoffe handelt; auch scheut er sich ohne weiteres von einer Zellsekretion zu sprechen, weil man doch die Zellen der Kankroide und Sarkome nicht als Drüsenzellen bezeichnen könne. Dagegen sind doch in der neuesten Zeit eine grosse Reihe von Einzelthatsachen gesammelt worden, welche kaum eine andere Deutung möglich machen, wie die, dass von den Carcinomen aus eine Giftwirkung stattfindet. Dieselbe dokumentiert sich 1. in Verände-

rungen des Stoffwechsels, 2. in Veränderungen des Blutes, 3. in Veränderungen einzelner Organe, speziell des Nervensystems.

Indem wir uns bei der Darstellung der Veränderungen des Stoffwechsels im grossen und ganzen an die Einteilung anschliessen, welche von Noorden in seinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels gewählt hat, schicken wir voraus, dass wir von denjenigen Veränderungen absehen müssen, welche durch den besonderen Sitz des Carcinoms bedingt sind. a) Gesamtzersetzung und Ernährungszustand. Die Abmagerung, welche sich im Verlaufe eines Carcinoms fast regelmässig einstellt, ist zum grossen Teil auf die mangelhafte Ernährung zu beziehen, da als Folge der allgemeinen Vergiftung bald Appetitmangel einzutreten pflegt und, wie von Noorden (21) hervorhebt, der Nährwert der von den Kranken freiwillig genommenen Nahrung sehr gering ist. Die O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe bewegt sich, wie Kraus und Chvostek (14) angeben, durchaus innerhalb der normalen Grenzen. v. Noorden weist auch darauf hin, dass solche Krebskranke, welche dauernd gute Esser bleiben, an Gewicht nicht abnehmen und nach Hebung einer Ösophagusstenose (bei Speiseröhrenkrebs) oft in wenigen Wochen eine Gewichtszunahme von 20 Pfund eintreten kann. b) Die Eiweisszersetzung. Es ist Fr. Müllers (20) grosses Verdienst, zuerst nachgewiesen zu haben, dass ein Teil der Krebskranken trotz reichlicher Nahrung dauernd Stickstoff abgaben; und zwar änderte sich das Verhältnis auch dann nicht, wenn die Eiweisszufuhr vermehrt wurde; stets blieb die N-Ausgabe höher wie die Aufnahme; nur gegen Ende des Lebens wurde die N-Ausscheidung eine sehr niedrige, was, wie v. Noorden bemerkt, jedenfalls nicht auf ein Aufhören des Protoplasmazerfalls zurückzuführen ist, sondern durch das Sinken der Herzkraft und Nierenthätigkeit bewirkt wird. Diese Untersuchungen sind später durch Klemperer (10, 11) und Gärtig (7) bestätigt worden; ebenso wie Müller sind diese Autoren der Meinung, dass der gesteigerte Eiweisszerfall auf die Wirkung eines Protoplasmagiftes zu beziehen ist und sie ziehen zur Analogie die Stoffwechselverhältnisse bei perniciöser Anämie, schwerer Leukämie, Diabetes, Phosphorvergiftung, chronischen Infektionskrankheiten u. s. w. heran. Erreicht der Eiweisszerfall einen gewissen Höhepunkt, so stellen sich auch die Erscheinungen der Acetonurie und Diaceturie ein (v. Jaksch, Klemperer); da sie aber nur in Spätstadien die Regel bilden, ist schwer zu entscheiden, was ätiologisch im Vordergrund steht: die carcinomatöse Intoxikation oder die Inanition (v. Noorden). Das Coma, welches mitunter, ähnlich, wie beim Diabetes, aber sehr viel seltener terminal eintritt, ist mitunter mit dem Auftreten von β-Oxybuttersäure im Harn verbunden (Klemperer). Ob die cerebrale Störung nur Folge von Säureintoxikation ist (infolge der Vermin-

derung der Blutalkalescenz) oder von spezifischen Giften des Carcinoms bedingt ist, bleibt auch noch zu entscheiden. Auch andere cerebrale Störungen sind vielleicht in gleicher Weise zu erklären, so berichtet Oppenheim (22) über einen Fall von Magencarcinom, wo 8 Tage vor dem Exitus eine rechtsseitige Hemiplegie auftrat, ohne dass bei der Sektion Gehirnveränderungen nachweisbar waren. Auch hier wird es sich um eine Intoxikation gehandelt haben. c) Einfluss des Carcinoms auf die Verdauungsorgane. Hier sind natürlich diejenigen Carcinome auszuschliessen, die im Verdauungstraktus selbst sitzen und daher schon lokal erhebliche physikalische und chemische Störungen hervorrufen müssen. Aber auch bei Krebsen anderer Organe treten erhebliche Störungen von seiten des Magens auf, die vor allem in Appetitmangel sich dokumentieren. von Noorden hat gefunden, dass bei 5 sehr elenden Patientinnen mit Uteruscarcinom nach dem Probefrühstück keine freie Salzsäure vorhanden war, also die Saftsekretion darniederlag; in 7 anderen Fällen bestanden dagegen normale Verhältnisse. Die Darmresorption ist dagegen nach Müllers und Klemperers Untersuchungen dauernd normal, falls nicht etwa durch den Sitz des Carcinoms (in den Gallenwegen, Duodenum, Pankreaskopf) die Gallen- und Pankreasabsonderung behindert ist. Häufig treten dagegen im Darm ausgedehnte Fäulniserscheinungen auf, wie aus dem Befunde grosser Mengen von aromatischen Körpern und gepaarter Schwefelsäure im Harn hervorgeht (Senator (33), G. Hoppe-Seyler (8)). Es ist das bei allen solchen Carcinomen in deutlichster Weise der Fall, welche selbst geschwürig zerfallen. v. Noorden meint daher, dass die Absonderungen zerfallender Carcinomen besonders geeigneten Nährböden für die Fäulnismikroben darstellen. d) Das Verhalten des Harns. Über die Verarbeitung des N-Restes des zerfallenden Eiweisses bei Carcinom liegen noch wenig Beobachtungen vor; nach Töpfer (36) nehmen die Extraktivstoffe im Harn von Krebskranken zu; mitunter war auch Ammoniak vermehrt, was auch von Noorden in einigen Fällen bestätigen konnte; auch die Harnsäureausscheidung wurde mitunter höher als normal gefunden; gleiches wird auch von Horbaczewski angegeben, der in einem Falle von Carcinoma hepatis bei 12—17 g N-Umsatz eine Harnsäureausscheidung von 0,9—1,5 g Harnsäure fand. Auch von Noorden fand in einem Fall von Uteruscarcinom mit starker Leukocytose Vermehrung der Harnsäureausscheidung; ob die Vermehrung, wie Horbaczewski meint, nur durch den Zerfall der Leukocyten bewirkt wird, ist zweifelhaft, da Cario auch bei Kranken mit Ösophaguscarcinom, wo nach Rieder (27) stets ein leukocytenarmes Blut vorhanden ist, auch erheblich vermehrte Harnsäureausscheidung fand. F. Müller und v. Noorden fanden ferner häufig vermehrte Hydrobilirubinausscheidung; G. Hoppe-Seyler bei vor-

geschrittener Kachexie dagegen Verminderung. Albuminurie wurde von Fr. Müller nach den Krankengeschichten der Würzburger Klinik in 35%, nach denen der Berliner 2. med. Klinik in 72% aller Fälle, mitunter nur vorübergehend gefunden. Das braucht allerdings nicht direkt von der Stoffwechselveränderung abzuhängen, da durch rein lokale Verhältnisse Stauungserscheinungen in der Niere auftreten können oder bei den älteren Individuen sich allmählich (eventuell durch zunehmende Arteriosklerose) eine Nierenveränderung ausbildet. Zucker konnte im Harn von v. Noorden nicht aufgefunden werden, was in Bezug auf die Angaben Freunds (5) und Trinklers (35) über die Vermehrung des Zuckergehalts des Blutes wichtig ist. Dass der Kochsalzgehalt des Harnes erheblich vermindert ist, hatte schon F. W. Benecke konstatiert und auf „eine durch den Mangel an Chloralkalien ausgezeichnete carcinomatöse Konstitution“ bezogen. Sticker und Hübner, Gärtig, von Noorden, F. Müller u. a. haben ebenfalls häufig sehr niedrige Werte erhalten, doch wurden mitunter auch hohe Werte gefunden. Dass diese Verringerung der NaCl-Ausscheidung nicht durch eine spezifische Veränderung des Stoffwechsels bedingt ist, haben neuerdings besonders Gärtig und Laudenheimer (16) gezeigt, indem sie nachwiesen, dass Chlor-Aufnahme und -Ausgabe im Gleichgewicht standen. v. Noorden meint daher, dass die Ursache der geringen Kochsalzausscheidung darin liegt, dass der Krebskranke von kochsalzarmer Nahrung lebt, von Körpereiweiss und Körperfett. Dort, wo der pathologische Eiweisszerfall noch nicht in lebhaftem Fortschritt begriffen ist und noch viel Nahrungseiweiss, aber wenig Körpereiweiss zersetzt wird, bleibt die normale Proportion erhalten.

2. Bei den Veränderungen des Blutes werden wir zu betrachten haben α) die chemischen Veränderungen und die Veränderung der Blutflüssigkeit, β) die Veränderungen der weissen und roten Blutkörperchen. Die Zusammensetzung des Blutes Carcinomatöser weicht in mehreren Punkten von der normaler Individuen ab. Das Blut ist wasserreich, hämoglobin- und körperchenarm. Diese Verdünnung des Blutes wird einmal hervorgebracht durch die Zerstörung roter Blutkörperchen; sie ist regelmässig in vorgeschrittenen Stadien vorhanden, wird aber nach Laker (15) oft auch in sehr früherer Zeit bei leidlich gutem Ernährungszustand gefunden. Ich glaube, dass sie namentlich bei Magencarcinomen bereits sehr frühzeitig entstehen kann; das gilt namentlich für die Fälle, die unter dem Bilde einer perniciösen Anämie verlaufen und in denen sich dann bei der Sektion ein Magencarcinom herausstellt; ich habe in Zürich zwei derartige Fälle seziert, wo das ausgesprochenste Bild der perniciösen Anämie entstanden war und sich bei der Sektion Pyloruskrebse geringfügiger Ausdehnung (etwa 5 Markstückgrösse) und mit eben beginnendem Zerfall vorfanden; einen

ähnlichen Fall, wo nur daneben noch eine Phthise sehr geringen Grades in der rechten Lunge vorhanden war, beobachtete ich auch in Breslau; vor kurzem habe ich nun hier einen Fall seziert, der ebenfalls die klinischen und anatomischen Veränderungen der perniciösen Anämie darbot, und wo sich im Ileum zwei ganz kleine Carcinome vorfanden. Freilich halte ich es in diesem Falle für möglich, dass hier eine perniciöse Anämie aus unbekannter Ursache bestand und daneben unabhängig die Ileumcarcinome vorhanden waren, obgleich kernhaltige rote Blutkörperchen im Blute nicht gefunden wurden und überhaupt mehr das Bild einer schweren sekundären Anämie bestand. (Nur wenig Megalocyten.) In den anderen Fällen aber ist wohl ein Zusammenhang zwischen der Anämie und den Magencarcinomen sicher. — Als einen andern Grund für die Blutverdünnung giebt E. Grawitz (6) eine Vermehrung des Saftstromes aus den Geweben ins Blut an, welche durch die krebsigen Produkte bewirkt sein soll; er führt dafür das Ergebnis einiger Versuche an Hunden an, wo es ihm gelang durch Injektion von Krebsmassen eine Blutverdünnung zu erzeugen. — Nur ausnahmsweise kommt es vor, dass das Blut eingedickt „theerartig" erscheint, wenn infolge des Sitzes des Krebses (Ösophagus, Cardia, Pylorus) die Resorption beschränkt ist und dadurch eine Wasserverarmung der Gewebe eintritt. In solchen Fällen fand Leichtenstern (17) 18,25 % Hämoglobin (normal ca. 13 %) und v. Noorden in zwei Fällen von Ösophaguskrebs einen Trockengehalt von 26,5 und 27,3 % (normal ca. 22 %). — Sonst pflegt der Hämoglobingehalt erheblich herabgesetzt zu sein; G. B. Schmidt fand bei Mammacarcinomen den Hämoglobingehalt auf 60—65 %, gemessen nach v. Fleischl, v. Limbeck (18) in einem Fall von Magencarcinom zwischen 42 und 22 % (nach v. Fleischl), Leichtenstern fand ihn gewöhnlich auf die Hälfte und weniger reduziert, ebenso Häberlin (7a) bei Magenkrebs. — Eine Vermehrung des Zuckers im Blute ist von E. Freund behauptet worden bis zu 0,33 %, ebenso von Trinkler; Matrai (19) bestritt die Konstanz der Befunde. — Allgemein wird dagegen zugegeben, dass die Alkalescenz des Blutes erheblich vermindert sein kann. v. Jaksch (9) fand anstatt des normalen Mittels, welches auf 100 ccm Blut 280 mg Na OH entspricht 80—64—32 mg; ebenso berichten Rumpf (28) und Klemperer (12) über erhebliche Abnahme der Alkalescenz; letzterer fand 18,2—14,8 Vol. Proz. CO_2 statt des normalen Mittels von ca. 33 %. v. Limbeck fand bei Uteruscarcinomen 19,8 und 20,5 Vol. %, in drei Fällen von Magencarcinomen 19,21—13,5 %, endlich bei disseminierter Peritonealcarcinose noch Ovarialkrebs 9,67 % CO_2. Er glaubt, dass die Ursache vielleicht in einem abnormen starken Zufluss saurer Produkte aus dem Neoplasma liegt, da Fettsäuren auch von sehr kachektischen Krebskranken noch oxydiert werden können. Um was für Säuren es sich

hierbei handelt, ist noch nicht festgestellt; Harnsäure ist nach von Jaksch ausgeschlossen; v. Noorden denkt an anorganische Säuren (H_2SO_4, H_3PO_4), die beim gesteigerten Eiweisszerfall frei werden; in manchen Fällen mögen auch Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure beteiligt sein. — β) Die Veränderungen der zelligen Elemente. Hierbei kommen nicht nur die Abnahme, resp. Zunahme der roten und weissen Blutkörperchen in Betracht, sondern auch morphologische Veränderungen. Die Abnahme der roten Blutkörperchen kann sehr beträchtlich sein; durchschnittlich wird die Zahl als um die Hälfte herabgesetzt angesehen; F. Müller und G. Schneider (30) fanden auch unter zwei Millionen in 1 cmm; v. Limbeck giebt in einem Fall von Magencarcinom Werte von zwischen 2 Millionen und 930000 im cmm an; in einem der von mir oben erwähnten Fälle von Magencarcinom betrug die Zahl 780000, in dem Fall von beginnenden Ileumkrebsen 500000 im cmm. Bei Hautcarcinomen kann die Zahl, wie ich nach eignen Untersuchungen angeben kann, ganz oder annähernd normal sein (zwischen 4½ und 5 Millionen). Osterspey (24) fand in zwei Fällen von Magenkrebs sogar Vermehrung der roten Blutkörperchen. Die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen bestehen in den bekannten Veränderungen, die zum Bilde der Poikilocytose führen (Strauer (34), Osterspey); frühzeitig treten namentlich Mikrocyten auf; bald auch die birnenförmigen und keulenartigen Gebilde; nach meinen Untersuchungen vermisst man sogar dann, wenn noch keine Spur von Kachexie vorhanden ist, selbst bei Hautkrebsen, selten geringfügige Veränderungen der roten Blutkörperchen, namentlich Austritt kleinster Hämoglobintropfen, die von den verschiedenen Autoren wegen ihrer an Eigenbewegung erinnernden Bewegungen für Parasiten gehalten sind (Klebs, Kahane). Weintraud (37) hat in Fällen von schwerer Carcinomkachexie eigentümliche helle Flecke in den roten Blutscheiben von unregelmässiger, länglicher oder auch rundlicher Gestalt beschrieben, welche zwar in dieser Form in den cirkulierenden roten Blutkörperchen nicht vorhanden sind, aber jedenfalls auf schwere Alteration der roten Blutkörperchen hinweisen. Ich habe sie auch in einem Fall von Ösophaguscarcinom ohne Kachexie gefunden. Ganz ähnliche Veränderungen haben Maragliano und Castellino (18a) bei Carcinom und anderen Affektionen als langsame Nekrobiose der roten Blutkörperchen beschrieben. — Dass schliesslich durch die Kombination dieser Momente das Bild einer typischen perniciösen Anämie entstehen kann, liegt auf der Hand; nur möchte ich hervorheben, dass man Megalocyten in geringerer Menge antrifft und dass ich vor allem Gigantoblasten niemals und nur einmal kernhaltige rote Blutkörperchen gefunden habe, so dass schon dadurch die Fälle nach Ehrlich zu den sekundären Anämieen gehören müssen. — Umgekehrt verhält es sich dagegen mit den weissen Blutkörperchen, welche meist vermehrt sind. Einhorn (2) giebt auch

eine Vermehrung der Lymphocyten an, was er auf eine Reizung der Lymphdrüsen durch das Carcinom zurückführt; sind dagegen die Lymphdrüsen carcinomatös entartet, so tritt eine Verminderung der Lymphocyten ein. Schneider fand bei 12 Krebskranken nicht nur bedeutende relative, sondern auch absolut hohe Werte; einmal war das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen auf 1 : 48 gestiegen (bei v. Limbeck kommt einmal ein Verhältnis von 1 : 36,5 vor). Pée (25) fand in 7 Fällen im Durchschnitt 18700 Leukocyten, Schaper (29) bis 30000 (durchschnittlich 12000), Rieder (27) unter 12 Fällen 8mal erhebliche Vermehrung 11000—30000, Osterspey notierte regelmässig Vermehrung der weissen Blutkörperchen; Reinbach (26) dagegen bei Carcinomen seltener als bei Sarkomen, unter 16 Fällen 10mal; dabei wurde von ihm auch ein Abweichen in dem Verhältnis der verschiedenen Leukocytenformen festgestellt; in den meisten Fällen waren die polynukleären Zellen vermehrt, die Lymphocyten vermindert. Ich habe mitunter auch erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute Krebskranker beobachtet. — Während wir die Verminderung der roten Blutkörperchen durch eine Störung in der Thätigkeit der blutbereitenden Organe erklären können, weisen die morphologischen Veränderungen auf Giftwirkungen hin; ebenso, wie wir auch die Leukocytose davon abhängig machen müssen, dass bei dem Zerfall der Carcinomzellen positiv chemotaktische Stoffe frei werden.

3. Was die Veränderungen der nicht direkt vom Carcinom oder seinen Metastasen betroffenen Organe anbetrifft, so ist ihnen vielleicht deswegen keine so grosse Berücksichtigung geschenkt worden, weil sich die Summe der Faktoren, welche zu den anatomischen Veränderungen führen, nur seltener übersehen lassen. Die Veränderungen gehören in erster Linie ins Gebiet der braunen Atrophie (an Herz, Milz, Leber) und es wäre daran zu denken, dass sie mit dem Zerfall der roten Blutkörperchen in Zusammenhang zu bringen sind. Ob die fettigen Degenerationen, die nicht so selten an der Herzmuskulatur und den Nieren gefunden werden, Folge der Anämie oder einer spezifischen Giftwirkung sind, ist ebenfalls noch nicht genügend untersucht. Schrader (31) fand unter 50 Krebsleichen 10 mal akute parenchymatöse Nephritis, 4 mal chronische, 2mal beides kombiniert und Bénecke meint, dass auch diese Befunde auf eine allgemeine Schädigung zurückzuführen sind, was allerdings möglich ist, aber erst bei sorgfältiger Beachtung aller in Frage kommenden Fehlerquellen als völlig bewiesen angesehen werden kann. — Besonders interessant sind die Veränderungen der peripheren Nerven, welche in einigen Fällen von Carcinom konstatiert wurden. So fand Auché (1) in 4 Fällen von Magenkrebs, 1 Fall von Pankreaskrebs und 5 Fällen von Uteruskrebs Neuritis, ebenso Francotte

(4) in einem Fall von Pyloruskrebs, ferner Oppenheim und Siemerling (23) ebenfalls in einem Fall von Magenkrebs. Letztere Autoren beschreiben die Veränderungen dahin, dass man Gruppen marklos gewordener Fasern antrifft mit geschwundenen oder degenerierten Cylindern, in deren Umgebung die Kerne der Schwannschen Scheide vermehrt, das Bindegewebe aber unverändert war. Auché giebt an, dass Gehirn und Rückenmark dabei unverändert blieben. Ich habe in letzter Zeit das Rückenmark bei Carcinomsektionen systematisch untersucht und namentlich bei Magenkrebs nicht selten (5mal unter 11 Fällen) degenerative Veränderungen gefunden; es handelte sich um kleine Herde, die meist in den Hintersträngen, 1 mal aber auch in den Seitensträngen lagen, wo die Markscheide zu Grunde gegangen und eine leichte Gliawucherung nachweisbar war; nur 1mal waren unbestimmte Symptome von seiten des Rückenmarks vorhanden gewesen. — Endlich noch einiges über Fiebererscheinungen bei Krebskranken, worauf Kast hingewiesen hat; auch Schweppe (32) und Kobler haben solche Fälle mitgeteilt, wo ein eigentümliches remittierendes Fieber vorhanden war; nicht in allen Fällen handelte es sich um unkomplizierte Carcinome; aber nach dem jetzigen Stand unserer Wissenschaft werden wir es nicht für unwahrscheinlieh erklären, dass auch pyrogene Stoffe beim Zerfall von menschlichen Zellen frei werden. Sehen wir doch im übrigen grosse Übereinstimmungen in der Wirkung des zerfallenden Protoplasmas der tierischen Zelle mit der von Bakterienzellen und ist doch in neuester Zeit durch Krehls Untersuchungen das Vorkommen eines Albumosefiebers sichergestellt. —

7. Wesen der Neubildung.

Litteratur

1. Benecke a. a. O.
2. Brathweite, Lancet II. Aug. 1888.
3. Hanau a. a. O.
4. Hansemann a. a. O.
5. Hauser a. a. O.
6. Klebs a. a. O.
7. Marshall a. a. O.
8. Ménétrier, Des polyadénomes gastriques et de leur rapport avec le cancer de l'estomac. Arch. de physiol. Bd. 4. S. 1. 1888.
9. Ribbert a. a. O.
10. Thiersch, Das Epithelialcarcinom.
11. Woodhead, Edinb. med. Journ. Nr. 397. Juli 1888.

Wenn wir zum Schlusse dieser ausführlichen Darstellung der Pathologie des Carcinoms auf die Frage nach dem Wesen dieser Neubildung eingehen, so kommen wir dabei auf eine Reihe von Ansichten zu sprechen,

welche im Vorhergehenden schon mehrfach erwähnt sind. — Die prinzipiellen Gegensätze über das Wesen des Carcinoms beruhen nicht mehr, wie wir in Kapitel 2 gezeigt haben, in Differenzen über die Histogenese desselben, wohl aber in der Auffassung über die eigentlichen inneren Ursachen der schrankenlosen Epithelwucherung. Hier sieht ein Teil der Autoren die Ursache in einer Veränderung des Bindegewebes, ein anderer Teil in der Erkrankung des Epithels, über deren äussere Veranlassung allerdings so gut wie nichts ausgesagt werden kann. — Die Vertreter der primären Epithelerkrankung sind vor allem Hansemann, Hanau, Hauser und Benecke. — Hansemann (4) hat in ebenso konsequenter, wie geistvoller Weise die Auffassung entwickelt, dass die Spezifizität der Zellen durch eine primäre inäquale Teilung der befruchteten Eizellen bedingt ist. Derartige ungleiche Teilungen erfolgen während der embryonalen Entwickelung und grenzen, von äqualen zur Vermehrung des neu entstandenen Typus dienenden Teilungen unterbrochen, „Generationsstadien" ab, die allmählich immer mehr vom Typus der Eizelle verschiedene Zellen erzeugen. Durch diese inäquale Teilung werden allmählich aus der Eizelle, welche alle Plasmen in gleicher Anzahl beherbergt, Zellen entstehen, in denen gewisse Sorten von Idioplasmen überwiegen — Hauptplasmen, andere zurücktreten — Nebenplasmen. (Enthält z. B. die Eizelle die Plasmen 6a+6b+6c, so werden durch inäquale Teilung zwei Zellen gebildet 4a+3b+3c und 2a+3b+3c, und nun weitere Zellarten entstehen, von denen die eine die a-Plasmen als Hauptplasmen, die andere die b- und c-Plasmen als Hauptplasmen enthalten.) Da nun jede Zellart weiterhin gleichartige oder inäquale Generationen erzeugen kann, entstehen schliesslich die am stärksten spezifizierten Zellen, welche der Urzelle am unähnlichsten sind. Zu gleicher Zeit gehören aber auch die auf diese Weise in verschiedenster Richtung spezifizierten Zellen innig zu einander, indem nur durch die Summe ihrer sämtlichen Plasmen die Zahl der ursprünglich in der Eizelle vorhandenen Plasmen wieder erreicht wird. Die Spezifizität der Zellen dokumentiert sich nun, wie Hansemann durch zahlreiche Untersuchungen bewiesen hat, durch die Spezifizität der Kernteilungen, d. h. durch die konstante Zahl der Chromosomen. Wird die Zahl der Chromosomen vermindert, so handelt es sich immer um eine Reduktionsteilung, bei welcher einer Kernteilung sofort eine neue in den Tochterzellen, ohne dazwischen liegendes Ruhestadium, folgt, so dass die nunmehr entstehenden Kerne nur je ein Viertel des ersten Kernes repräsentieren. Bedeutet somit die Reduktionsteilung der Zellen eine wesentliche physiologische Umgestaltung, so glaubt auch Hansemann in den asymmetrischen und hypochromatischen Mitosen, welche in Carcinomen vorkommen, den Ausdruck einer Entdifferenzierung der Zellen sehen zu dürfen; durch die

veränderte Kernteilung gewinnen die Zellen eine grössere Selbständigkeit, während sie an Spezifizität einbüssen, und diese Anaplasie der Zellen, wie sie Hansemann bezeichnet, ist die innere Ursache der schrankenlosen Wucherung der Carcinomzellen[1]). Er betrachtet die Bildung der Carcinome geradezu als eine Bildung neuer Organe, die ebenso wie die Mutterorgane eine positive und negative Funktion im Körper ausüben. Wenn auch nicht im einzelnen so stimmt doch im Prinzip Hauser (5) mit Hansemann (4) überein, wenn er schreibt: „der Verlust der physiologischen Funktion, die Umwandlung typischen (Cylinder-) Epithels in mehrschichtiges polymorphes Epithel, die veränderten Grössenverhältnisse, namentlich die so häufig beobachtete Vergrösserung der Zellen mit gleichzeitiger Vergrösserung der Kerne und die Erhöhung des Gehaltes an Chromatin; ferner die veränderte Form der Mitosen, das sehr reichliche Auftreten hypochromatischer, hyperchromatischer, asymmetrischer und multipolarer Kernteilungsfiguren und endlich die offenbar mit einer gewissen Hinfälligkeit und kürzeren Lebensdauer der Einzelzelle verbundene enorme Vermehrungsfähigkeit der Krebszellen, alle diese in manchen Fällen im höchsten Masse in die Erscheinung tretenden Veränderungen deuten mit Bestimmtheit darauf hin, dass die Krebszelle morphologisch und biologisch eine andere geworden ist, als die Mutterzelle, von welcher sie abstammt, dass eine Entdifferenzierung oder Anaplasie, wie es Hansemann bezeichnet, kurz eine „spezifisch krebsige Entartung“ des Epithels stattgefunden hat.“ Auch Hanau (3) sieht das Wesen der Carcinombildung in einer biologischen Veränderung des Epithels und ebenso legt Benecke (1) den grössten Nachdruck darauf, dass die Krebskrankheit „eine Zellenerkrankung der Epithelien ist, die in Störungen des normalen Gleichgewichtes der Zellenkräfte besteht, indem die Kraft der Wucherung auf Kosten der funktionellen zunimmt.“

Wenn wir diese Anschauungen im einzelnen einer Kritik unterwerfen, so können wir auf vieles verweisen, was bereits oben angeführt worden ist. Die Hansemannsche Theorie, welche ja in ihrer prinzipiellen Grundlage hypothetisch und von ersten Autoritäten (Hertwig) angefochten ist, hat

---

[1]) Hansemann bezeichnet es als ein Missverständnis, wenn man seine Theorie als eine ätiologische angesehen hat. Sicherlich insofern es sich um äussere Ursachen der Krebsbildung handelt. Die innere Ursache soll aber nach seinen eigenen Worten doch wohl in der Anaplasie der Zellen liegen, wenn er erklärt, „dass die veränderte Form der Mitosen die Ursache der Veränderung des Gewebes ist.“ (S. 86.)

jedenfalls durch Stroebes Angaben über das Vorkommen der asymmetrischen und hypochromatischen Kernteilungen in gutartigen Neubildungen und bei der normalen Regeneration auch im speziellen einen schweren Stoss erhalten. Aber selbst wenn man die Beobachtungen von Stroebe nicht für sicher genug halten wollte, wozu nach meiner Meinung kein Grund vorliegt (Kollege Reinke teilte mir mit, dass er auch beim Salamander asymmetrische Mitosen gefunden hat), so sind doch noch andere Gründe vorhanden, welche gegen diese Theorie sprechen. 1. Findet man, wie Ribbert (9) einwendet und wie ich bestätigen muss, in beginnenden Carcinomen mitunter gar keine abweichenden Mitosen. 2. Sind die asymmetrischen und hypochromatischen Mitosen oft in ausserordentlich geringer Anzahl trotz starker Wucherung des Carcinoms vorhanden. 3. Ist es nicht verständlich, dass einerseits eine Entdifferenzierung der Zellen vorhanden sein soll und sie andererseits doch noch spezifische Funktionen ausüben sollen (Pankreas-, Nebennieren-, Schilddrüsencarcinome). 4. Kann selbst in einer Zelle, die asymmetrische oder hypochromatische Mitosen aufweist, der Zellinhalt (Altmannsche Granula) unverändert sein (Lubarsch). 5. Ist es auffallend, dass die stärkste Abweichung von dem normalen Typus der Kernteilungen oft erst in den Metastasen auftritt, wo infolge der bereits eingetretenen Schädigung des Allgemeinzustandes die Vermehrung und der Untergang der Zellen sehr viel rascher zu erfolgen pflegt. Es erscheint deswegen viel wahrscheinlicher, dass die veränderte Mitose nicht die Ursache der carcinomatösen Wucherung, sondern die Folge ist, indem durch die überstürzte und oft wiederholte Kernteilung Unregelmässigkeiten in der Verteilung des Chromatins ablaufen. Das gleiche gilt für die Ausführungen Hausers; dass die hyperchromatischen und multipolaren Kernteilungsfiguren nicht nur in Carcinomen, sondern in durchaus gutartigen Neubildungen vorkommen, ja sogar experimentell erzeugt werden können (Hertwig), wird allgemein zugegeben. Aber auch die übrigen Veränderungen der Epithelzellen kommen 1. nicht ausschliesslich den Carcinomzellen zu und sind 2. durchaus nicht in allen Krebsen vorhanden. Hauser hat eigentlich selbst in dem oben näher besprochenen Beispiel von multiplen Polypen des Dickdarms ein Beispiel angeführt dafür, dass die spezifische carcinomatöse Degeneration der Epithelien auch an nicht krebsigen Neubildungen vorkommt; auch hier waren die Zellen chromatinreicher, es kam zur Bildung mehrschichtigen, ja sogar polymorphen Epithels (wenigstens in einem kleinen Tumor, der auch ausschliesslich auf die Schleimhaut beschränkt war), die Funktion war herabgesetzt und doch handelte es sich nach Hausers eigener Auffassung nicht um Krebs! Ich selbst habe schon früher das Vorkommen atypischer Epithelwucherungen in Dickdarmpolypen beschrieben (Virch. Arch., Bd. 111) und neuerdings einen sehr interessanten

Fall von Kehlkopfpolypen beobachtet, dessen Struktur zuerst bei mir den Verdacht auf Carcinom erweckte; der Tumor war im Dezember 1891 von Professor Lemke, der ihn für gutartig hielt, einfach mit der Zange entfernt worden. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich eine sehr mächtige Epithelwucherung, wobei reichlich hyperchromatische Kerne und Mitosen, pluripolare und hypochromatische Mitosen auffielen; die Plattenepithelien erschienen vielfach vergrössert, zeigten keine deutliche Fibrillarstruktur und enthielten nur noch ausnahmsweise Glykogen. Ich hielt den Tumor deswegen, obgleich ein Durchbruch der physiologischen Grenzen nicht sicher nachgewiesen werden konnte, zum mindesten für carcinomverdächtig. Da aber bis heute kein Recidiv eingetreten ist, der klinische Verlauf — der Tumor hatte sich in sehr kurzer Zeit entwickelt — durchaus gegen Carcinom sprach, halte ich es für unstatthaft, ihn als etwas anderes, wie als gutartiges Epitheliom aufzufassen. Andererseits bekommen wir Carcinome zu sehen, die, wie schon oben mehrfach hervorgehoben, weder morphologisch, noch physiologisch wesentlich von den Zellen des Mutterorganes abweichen. Das gilt ja besonders von den Neubildungen, die im Uterus und Magen von den Klinikern vielfach als Adenoma malignum oder destruens bezeichnet werden; mehr noch von den metastasierenden Schilddrüsentumoren, welche, mag man sie nun als Adenome oder Carcinome bezeichnen, doch gerade das wesentlichste der carcinomatösen Neubildung, die schrankenlose Wucherungsfähigkeit mit ihnen gemein haben. — Die Auffassung von Hanau und Benecke ist deswegen nicht ohne weiteres abzulehnen, weil hier noch nicht der Versuch gemacht wird, für die Erkrankung des Epithels einen morphologischen Ausdruck zu suchen. Auch ist Beneckes Auffassung von der Abnahme der physiologischen Leistung der Zellen, wie schon oben auseinandergesetzt, auch mit der Thatsache in Einklang zu bringen, dass oft genug die Carcinomzellen noch spezifische Funktionen ausüben, weil wir doch nicht wissen, ob die physiologische Leistung quantitativ und qualitativ genau dieselbe ist. — Wohl aber werden wir unten noch darauf eingehen müssen, ob wirklich die Zunahme der Wucherungskraft stets mit einer Abnahme der Leistungsfähigkeit verbunden sein muss.

Eine Reihe von anderen Autoren ergehen sich nur in sehr allgemeinen Ausdrücken über das Wesen des Carcinoms. So findet Braithwaite (2) das Wesen der Erkrankung in einer „erhöhten Lebenskraft“ der Zellen; Ménétrier (8) spricht von einer Umwandlung der spezifischen Zellen in „embryonale“ Zellen unbestimmten Charakters, die durch eine lokale Arteriosklerose hervorgebracht sein soll, welche die Ernährung der Zellen schädigen soll — eine Auffassung, die kaum besonders widerlegt zu werden braucht. Marshall (7) sieht dagegen das Wesen des Krebses

in der Anarchie des Gewebes und sieht die Ursache davon in den mangelnden Beziehungen der Krebszellen zum Nervensystem, welches Marshall für das allein massgebende bei dem Wachstum der Zellen hält. Benecke hat bereits sehr richtig hiergegen eingewendet, dass das Nervensystem nur den Regulator der in der Zelle selbst liegenden Kräfte darstellt und daher nicht ausschlaggebend für das Zellwachstum ist. Woodhead (11) endlich hat die Hypothese aufgestellt, dass das Gleichgewicht zwischen vegetativer und funktioneller Zellthätigkeit durch eine derartige Ernährungsstörung verändert werden kann, welcher in einer den inneren Anforderungen der Zellen nicht entsprechenden Nahrungszufuhr besteht, da bei chronischen Reizungen die Ernährungsanforderungen der Zellen erhöht sind, wird also dadurch ein relativer Nahrungsmangel herbeigeführt; und die Zellen beginnen nun übermässig zu wuchern, um behufs besserer Ernährung grössere Oberflächen zu bekommen. „Imperfect nutrition" ist also nach Woodhead die Ursache der Zellwucherung. Sieht man ganz ab von der zum Teil teleologischen Auffassung Woodheads, so würde sich doch, wie Benecke mit Recht bemerkt, der wachsende Grad der Zellerkrankung auf diese Weise nicht erklären lassen, zumal ja oft durch die Bildung des gefässreichen Stromas die Ernährungsverhältnisse besonders günstige werden.

Wenden wir uns nun endlich noch zu einigen Theorieen, die wenn auch nicht das Wesen, so doch die Ursache der Neubildung in einer Erkrankung des Bindegewebes sehen. Auf Ribberts (9) diesbezügliche Anschauungen sind wir bereits oben so ausführlich eingegangen, dass hier darauf verwiesen werden kann. Hier sei nur noch der klassischen Untersuchungen von Thiersch (10) gedacht, der zwar gerade als Erster gezeigt hat, dass die Carcinomzellen Epithelien sind, das eigentliche Wesen der Erkrankung aber in einer Störung des Verhältnisses zwischen Epithelien und Bindegewebe sieht. Durch den primären Schwund des Bindegewebes infolge von Altersatrophie soll dem Epithel die Möglichkeit gegeben werden, schrankenlos, in die Tiefe zu wachsen. Hauser hat zugegeben, dass es eine unverkennbare Thatsache ist, dass das Bindegewebe früher atrophiert als das Epithel, welches, wie Merkel sagt, „ewig jung" bleibt; er hat aber gegen die Theorie angeführt, dass 1. sich durch den Wegfall der Widerstände des Bindegewebes nicht die gesteigerte Proliferationskraft erklären lässt; 2. die Atrophie des Bindegewebes im Alter eine Allgemeinaffektion ist, man also häufiger multiple Carcinome finden müsste, als es thatsächlich der Fall ist; 3. könne doch bei manchen Krebsen keineswegs von einer Schwächung des Bindegewebes die Rede sein, es bestände vielmehr eine lebhafte Proliferation derselben; im übrigen hält aber auch Hauser es für möglich, dass der unbekannte Faktor, welcher zur krebsigen Ent-

artung des Epithels führt, vom Bindegewebe aus auf das Epithel einwirkt. Ich muss gestehen, das mir von allen Carcinomtheorieen die Thierschsche immer noch die sympathischeste ist, dass sie aber natürlich das Rätsel auch nicht vollkommen löst, zumal die ad 1 und 3 angegebenen Einwände Hausers entschieden stichhaltig sind, während der zweite Punkt immer noch mit der Thierschschen Theorie vereinbar wäre, da neben der allgemeinen Atrophie des Bindegewebes ja noch lokale Reize eine Rolle spielen.

Aus allen bisher mitgeteilten Auffassungen scheint mir nur das als ein sicherer Punkt feststellbar, dass das Wesen des Carcinoms in der schrankenlosen Wucherung des Epithels liegt und somit eine Erkrankung des Epithels ist, für deren Eigentümlichkeit wir eine morphologische Unterlage noch nicht besitzen. Man kann das Wesen der Erkrankung vielleicht auch so ausdrücken, dass man mit Benecke von einer Störung des Gleichgewichts zwischen funktioneller und vegetativer Kraft spricht. Aber es scheint mir nicht nötig, dass die Vegetationskraft stets auf Kosten der funktionellen Thätigkeit steigen muss. Vergegenwärtigt man sich die Thatsache, dass einmal durch Darniederliegen der Funktion eine Atrophie der Zellen eintritt — ein Zustand der früher oder später ausnahmslos das Schicksal der Zellen ist — und andererseits durch häufige Inanspruchnahme der Funktion (Übung) eine Vergrösserung und Wucherung der Zellen eintritt, so haben wir Beispiele vor uns, dass einmal mit der funktionellen Abnahme auch die vegetative einhergehen kann und umgekehrt. Zur Erklärung dieser Vorgänge könnte man die Hypothese aufstellen, dass bei den Lebensvorgängen der Zellen Stoffe produziert werden, welche, allerdings erst in sehr grossen Quantitäten, auf die Zelle selbst schädlich einwirken; deswegen fallen schliesslich im Alter die Zellen der Atrophie anheim, weil diese Stoffe sich in zu grosser Menge angehäuft haben; umgekehrt schliesst aber an häufigen Gebrauch eines Zellkomplexes eine Hypertrophie und schliesslich sogar Hyperplasie an, weil bei dem viel energischeren Stoffwechsel die deletären Stoffe rasch und vollständig fortgeschafft werden. Man könnte danach umgekehrt zu der Ansicht gelangen, dass dann, wenn durch irgend welche andere Momente für eine besonders rasche und vollständige Entfernung des Giftstoffes gesorgt würde, eine Neubildung von Zellen eintreten muss; und man könnte sich vorstellen, dass durch immer wiederholte entzündliche oder traumatische Reize ein solches Moment zu sehen sei, in dem durch eine Vermehrung des gesamten Plasmastroms eine energischere Ausspülung der Zellen stattfände. Zu gleicher Zeit und namentlich dann, wenn die gewucherten Zellen bereits die Lymphbahnen erreicht haben, kommt es dann zu einer Anhäufung der schädlichen Stoffwechselprodukte im Blute, wodurch allmählich eine Abnahme der resorbierenden Thätigkeit der Zellen eintritt und somit die Be-

dingungen erfüllt werden, welche zur Metastasenbildung Anlass geben können.

Ich möchte hiermit keine neue Carcinomtheorie aufgestellt haben, zumal ich mir nicht verhehle, dass auch sie ihre bedenklichen Schwächen besitzt; aber ich möchte doch damit darauf hinweisen, dass es gut wäre, wenn wir die Entstehung der eigentlichen carcinomatösen Wucherung von den gleichen Gesichtspunkten aus zu erklären versuchten, wie die Metastasenbildung, nicht aber, wie es z. B. auch in den Beneckeschen Ausführungen liegt, von dem gleichen Standpunkt aus, den wir zur Erklärung jeder autonomen Neubildung einnehmen.

Endlich noch einige Worte über die Diagnose des Carcinoms. Sie hängt natürlich sehr von dem prinzipiellen Standpunkt des Autors ab. Klebs (6) sieht das Wesen der eigentlichen krebsigen Neubildung in der Metastasierungsfähigkeit, und er meint, dass zur Diagnose des Carcinoms der Nachweis von Epithelien gehört, „die von ihrem Mutterboden sich losgelöst haben". Hauser steht auf dem entgegengesetzten Standpunkt, indem er annimmt, dass alle Krebsnester ein weit verzweigtes, zusammenhängendes Netz bilden, und die krebsige Entartung des Epithels das Charakteristische wäre. Folgerichtig müsste Hauser schliesslich zu dem Resultat kommen, dass man bereits aus der Form der Zellen die Diagnose auf Carcinom stellen könne, was er ja praktisch sicher nicht thut, wenngleich er wohl die Momente, welche die Anaplasie der Zellen ausmachen, mit Hansemann als Hilfsfaktoren zur Diagnosenstellung benutzt. Die oben ausführlich besprochenen Gründe rechtfertigen wohl den Standpunkt, dass nur auf Grund des schrankenlosen Wachstums, d. h. nach Durchbruch der physiologischen Grenzen, die Diagnose auf Carcinom gestellt werden kann, wenn man auch noch das Gesetz im Auge behält, dass jede autonome Neubildung „atypisch in Bezug auf die Körperform" ist. Freilich mag es auch dann noch — namentlich wenn man es mit ausgerissenen und abgeschabten Partikeln zu thun hat — schwer werden, die Unterscheidung zwischen atypischer Epithelwucherung und Carcinom zu geben, und dann kann wohl mit grosser Vorsicht die Anaplasie der Zellen differentialdiagnostisch herangezogen werden; aber prinzipiell scheint mir dies der einzig haltbare Standpunkt. Daraus ergiebt sich allerdings für die Praxis, dass wir auch jedes destruierende Adenom — mag es auch noch so typisch den Bau des Muttergewebes wiedergeben — als Carcinom bezeichnen müssen, unbeschadet der theoretischen Auseinandersetzungen, dass auch ein (dem histologischen Bau nach) adenomatöser Tumor metastasieren kann. Und als weiteren Schluss werden wir zu unserem Bedauern die Thatsache feststellen müssen, dass es vor der Hand unmöglich ist, ein Carcinom in seinen Anfangsstadien mit Sicherheit zu diagnostizieren.

C.

Zur Ätiologie der Geschwülste vom klinischen Standpunkt.

Von

C. Schimmelbusch in Berlin[1]).

Litteratur.

1. Blumberg, Über sogenannte traumatische Epithelcysten. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 38. Heft 6. S. 605. 1894.
2. Clement, Über seltenere Arten der Kombination von Krebs und Tuberkulose. Virch. Arch. Bd. 139. Heft 1. 1894.
3. Le Fort, Des kystes dermoides traumatiques. Revue de Chirurgie. T. XIV. p. 1013.
4. Franke, Über die Epidermoide (sogenannte Epithelcysten). Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1894. Bd. 40.
5. v. Friedländer, R., Beitrag zur Kenntnis der Carcinomentwickelung in Sequesterhöhlen und Fisteln. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1894.
6. Garré, Über traumatische Epithelcysten der Finger. Beiträge zur klinischen Chirurgie. 1894.
7. Koettnitz, Über symmetrisches Auftreten von Lipomen. Deutsche Zeitschr. für Chirurgie. 1894. Bd. 38.

---

1) Der vorliegende Beitrag des leider in so jugendlichem Alter verstorbenen trefflichen Chirurgen und Gelehrten hatte nach Verabredung mit dem Herausgeber noch eine Umarbeitung erfahren sollen, um unnötige Wiederholungen und Kollisionen mit schon an anderen Stellen berücksichtigten Arbeiten zu vermeiden. Diese Absicht wurde durch die schwere tödliche Krankheit durchkreuzt. Trotzdem habe ich es für unangebracht gehalten, an dieser wohl letzten wissenschaftlichen Publikation des verehrten Kollegen meinerseits eine Änderung vorzunehmen und es als eine Pietätspflicht betrachtet, sie unverändert dem Drucke zu übergeben, zumal sie durch Einflechtung eigner Erfahrungen auch einen selbstständigen Wert behält. Lubarsch.

8. Kongress der französischen Gesellschaft f. Chirurgie. 1894. Etiologie et pathogénie du Cancer. Revue de Chirurgie. 1894. p. 893.
9. Löwenthal, Über die traumatische Entstehung der Geschwülste. Archiv f. klinische Chirurgie. 1894. Bd. 49.
10. Martens, Ein Beitrag zur Entwickelung des Melanosarkoms der Chorioides bei angeborener Melanosis sclerae. V. A. Bd. 138. 1894. S. 111.
11. Ribbert, Carcinom und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschrift. 1894.
12. Sippel, Überimpfung des Carcinoms auf gesunde Körperstellen der Erkrankten. Ctbl. f. Gynäkologie 1894
13. Steinhauser, Über Lupuscarcinom. Beiträge zur klinischen Chirurgie. Bd. 12. 1894.
14. Thorn, Zur Infektiosität der Carcinome. Ctbl. f. Gynäkologie 1894.

Zu den Geschwülsten, über deren Ätiologie man sich nur sehr wenig plausibele Vorstellungen machen kann, gehören in erster Linie die Lipome. Die Momente, die man, wie für andere Tumoren, auch für sie als ursächlich hingestellt hat: angeborene Anlage, Traumen etc. werden so wenig durch die klinischen Erfahrungen gestützt, dass man sie kaum als Vermutungen gelten lassen kann. Die bekannte Thatsache, dass Lipome an gewissen Stellen des Körpers z. B. am Nacken und am Rücken, vorzugsweise gefunden werden, während sie an anderen, z. B. in der Hohlhand und in der Fusssohle, höchst selten vorkommen, hatte Grosch (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1887) zu der Annahme geführt, dass die Disposition des Körpers zur Lipombildung in umgekehrtem Verhältnis zum Drüsenreichtum stehe. Er hielt dies für keine Zufälligkeit, sondern meinte, dass die Drüsensekretion auf die Anordnung des gesamten Panniculus adiposus von Bedeutung sei. Dort, wo viel Drüsen wären, würde das Gewebe vom Fett auf dem Wege der Sekretion befreit, während in drüsenarmen Partieen die Entwickelung der Fettpolster stärker ausfalle und die Disposition zur Bildung von Fettgeschwülsten vorliege. Koettnitz (7) geht auf diese Theorie in einer Mitteilung über zwei Fälle von symmetrischen Lipomen näher ein. Er hebt hervor, dass Groschs Hypothese — gegen welche sich übrigens ja zahlreiche Bedenken erheben lassen — schon deshalb nicht haltbar sei, weil das supponierte Verhalten von Drüsenarmut und Lipombildung durchaus nicht überall stimme. Grosch irre darin, dass der Hals und speziell der Nacken drüsenarme Hautabschnitte seien. Die betreffenden Teile seien im Gegenteil ausserordentlich reich an Drüsen.

Koettnitz hält eine anderes, ebenfalls auch von Grosch schon hervorgehobenes Verhältnis für beachtenswerter, nämlich das Vorhandensein nervöser Einflüsse bei der Bildung der Lipome. Dafür sprächen einmal enge Beziehungen, welche die Lipome manchmal zum Nervensystem zeigten, dann aber ganz besondere Fälle von symmetrischen Lipomen, wie er selbst 2 beobachtet hat. Schon das symmetrische und häufig gleich-

zeitige Autreten von Lipomen bei einem Individuum lasse kaum eine andere Deutung zu, als dass Einflüsse der nervösen Centralorgane hier in Frage kämen. Eine Anzahl der in der Litteratur sich findenden Fälle symmetrischer Lipome sind solche, bei welchen die Tumoren ohne jede Störung völlig symptomlos entstanden sind und die Patienten wesentlich aus kosmetischen Gründen ärztlichen Rat erbaten. In anderen Fällen waren rheumatische Begleiterscheinungen vorhanden, schwere menstruelle Störungen (1 Fall von Koettnitz), zwei Fälle zeigten schwere centrale Nervenleiden (Tabes dorsalis, allgemeine Paralyse). In einem Fall von Butterkirch und Benecke entwickelten sich nach einer Kontusion der Wirbelsäule in kurzer Zeit unter den Augen der Beobachter symmetrische Lipome auf dem Rumpf.

Im 1. Falle von Koettnitz verliert eine 27jährige Frau die Periode; an Stelle derselben treten periodische Schmerzattacken mit Eruption symmetrisch gelegener Lipome auf, die in erster Linie den Vorderarm, dann den Oberarm, die Brust, den Bauch, die Oberschenkel und dann den Hals einnehmen. Im 2. Fall ist eine schwere Neurose vorhanden. Mit derselben bilden sich an den Fuss- und Kniegelenken Lipome in symmetrischer Anordnung aus und an den Vorderarmen entsteht eine merkwürdige Fettablagerung, ebenfalls in symmetrischer Form, also an Stellen, welche nichts weniger als Prädilektionsstellen für Fettgeschwülste sind. In beiden Fällen waren Erblichkeit und Alkoholismus auszuschliessen.

Koettnitz weist auf die nicht seltenen Fälle hin, bei welchen man bei operativer Entfernung Lipome in direkter Beziehung zu Nervenstämmen gesehen hat und glaubt, dass die Berechtigung vorliege, das Lipom, wenigstens das symmetrische Lipom als den Ausdruck einer Trophoneurose anzusehen.

Löwenthal (9) hat sich der grossen Mühe unterzogen, 800 Fälle aus der Litteratur zusammenzutragen, in welchen eine Geschwulst auf ein Trauma ätiologisch zurückgeführt worden ist. Wir finden in seiner Mitteilung berücksichtigt:

Carcinome	358
Adenome	10
Fibrome und Keloide	21
Lipome	16
Myxome	8
Chondrome	27
Osteome	18
Angiome	5
Myome	2

Gliome	11
Neurome	8
Sarkome	316

Die Krankengeschichten dieser 800 Fälle sind auszugsweise mitgeteilt. Unter denselben figuriert eine Anzahl, in welche ein Carcinom oder ein ähnlicher Tumor sich auf einer alten Narbe, um einen viele Jahre im Körper eingeheilten Fremdkörper (Kugel) auf einem lange bestehenden Ulcus etc. entwickelt hat. Das sind ja bekannte Vorkommnisse, nur scheint es uns fraglich, ob man diese Fälle als Beläge für die ätiologische Bedeutung des Traumas schlechthin anführen kann. Es ist wohl nicht eigentlich das Trauma, was hier die Geschwulstbildung angeregt hat, sondern ein besonderer krankhafter Zustand (Narbe, Ulceration) der anerkanntermassen, auch ohne traumatischen Ursprungs zu sein, eine Disposition für maligne Neubildungen schafft. Diese Fälle sind ja in ihren letzten Ursachen auf ein Trauma zurückzuführen, aber sie sind nicht so ohne weiteres als Beweise für die traumatische Entstehung der Geschwülste überhaupt zu verwenden.

Bei der in der Zeit des Unfallversicherungsgesetzes ungemein wichtigen Frage nach der traumatischen Ätiologie von Neubildungen, handelt es sich wesentlich darum, ob ein Trauma, ohne langwierige Störungen vorher erzeugt zu haben, direkt aus einem vorher gesunden Gewebe heraus einen Tumor entstehen lassen kann. Ob z. B. ein Carcinom der Brustdrüse sich nach einer Kontusion der Brust, ein Sarkom der Tibia sich nach einem Stoss gegen das Schienbein entwickeln kann, selbst wenn zunächst durch die Verletzung irgendwie erhebliche lokale Schädigungen nieht hervorgerufen wurden. Ob Löwenthal mit seinem reichen Material den Beweis für diesen Zusammenhang zu erbringen vermocht hat, muss wohl bezweifelt werden. Bei der Durchsicht der zahlreichen auszugsweise mitgeteilten Krankengeschichten findet man ja allerdings einige, in welchen der supponierte direkte Zusammenhang von Geschwulst und Trauma recht evident in Erscheinung tritt, aber in der weitaus grössten Anzahl dürfte er ein recht lockerer, und in nicht wenigen geradezu unwahrscheinlich sein. Wenn es sich um den Nachweis so wichtiger und oft angezweifelter Beziehungen handelt, darf man sich mit vagen Angaben der Kranken nicht begnügen. Zu solchen aber muss man es rechnen, wenn als ursächliches Moment mitgeteilt wird, dass ein Patient mit einem Oberarmsarkom unbestimmte Zeit vor dessen Bemerken in die Haut gezwickt wurde, oder wenn man verzeichnet findet, dass ein Kranker mit Lippenkrebs früher einmal zu heissen Kaffee getrunken oder vor $^3/_4$ Jahren aus Versehen die Cigarre mit dem glimmenden Ende in den Mund gesteckt und sich so etwas die Lippen verbrannt hat.

Eine kleine Anzahl kritisch wohl geprüfter Krankenbeobachtungen dürfte zur Klärung der Verhältnisse zwischen Trauma und Geschwulst mehr beitragen, als eine solche mehr durch Quantität als Qualität der einzelnen Fälle ausgezeichnete Statistik. Wie sehr es in dem Belieben der einzelnen Beobachter liegt, das Trauma in ursächlicher Bedeutung bei einer Geschwulstentwickelung erscheinen zu lassen, das geht wohl am besten aus Zusammenstellungen über Sarkome hervor, über welche Löwenthal selbst referiert. So hat z. B. Gross (American Journ. of med. sciences 1879, Juli) von 165 Sarkomen der langen Röhrenknochen bei fast der Hälfte ein Trauma als Ursache nachweisen können, während G. Wild (Ein Beitrag zur Statistik der Sarkome. I.-D. München 1891) unter 423 Fällen von Sarkomen nur 15 verzeichnet, bei denen ein exquisites Trauma als Ursache erscheint.

Man könnte überhaupt fast sagen, dass Löwenthal mit seinen Ausführungen mehr Zweifel an dem von ihm behaupteten Zusammenhang von Trauma und Tumor erregt, als beseitigt. Schon das allein macht einen eigenartigen Eindruck, dass so grundverschiedene Krankheitsprozesse, wie Lipome, Angiome, Neurome, Keloide, Carcinome, Sarkome etc. ganz ohne weiteres und, als wenn sich das von selbst verstünde, alle in ursächliche Beziehung zu ein und demselben Moment gebracht werden. Noch weniger überzeugend dürften aber die Angaben über die Zeit wirken, welche zwischen Einwirkung des Trauma und der Entstehung der Geschwulst verstrichen ist. Wir lesen da, dass in einem Falle die Entwickelung des Mammacarcinoms sich unmittelbar an das Trauma angeschlossen habe, in anderen Fällen nach einigen Wochen, in einzelnen nach 22 und 25 Jahren stattgefunden habe. Bei den Sarkomen umgreift dieser Zeitraum sogar 49 Jahre (!). In 135 von 190 Fällen wurde das Sarkom in einem Monat und weniger nach dem Trauma diagnostiziert. (?!)

Merkwürdig berührt auch bei dieser Statistik die auffallende Häufung von Beispielen mit traumatischer Ätiologie für die Geschwülste der äusseren Körperoberfläche und die spärliche Ausbeute für die doch kaum selteneren Tumoren des Körperinneren. So sind z. B. 137 Carcinome der Mamma mitgeteilt, dagegen nur je ein Krebs des Magens, des Pankreas und des Rektums. Wenn es sich bei Trauma um ein allgemein gültiges ätiologisches Moment bösartiger und gutartiger Tumoren handeln würde, sollten diese Differenzen doch nicht auftreten. Übersieht man daher mit etwas kritischem Blicke die sehr mühevollen Untersuchungen Löwenthals, so kann man leider doch nicht mehr daraus entnehmen, als die alte Erfahrung, dass bei äusseren Erkrankungen der Laie geneigt ist, ein Trauma als Ursache sich zu denken, so wie er für innere mit Vorliebe auf die Erkältung zurückgreift.

Tumoren, bei welchen eine traumatische Entstehung sicher erwiesen ist, welche aber auffallenderweise in Löwenthals Zusammenstellung überhaupt keinen Platz gefunden haben, sind die speziell in letzter Zeit und auch wieder 1894 näher studierten sog. Epithelcysten an den Augen und Händen. Diese Gebilde sind 1887 von Reverdin (Des kystes épidermiques des doigts. Rev. méd. romande) einer gründlichen Bearbeitung unterzogen worden, haben aber erst in allerletzter Zeit in Deutschland die richtige Würdigung erfahren. Garré (6) teilt zwei neue Fälle mit, in welchen eine genaue histologische Untersuchung vorgenommen wurde. Eine Frau bringt sich mit einer Gabel eine Stichverletzung am 4. Finger bei Die kleine Wunde verheilt bald, aber unter der Narbe entwickelt sich in einigen Monaten eine fast kirschgrosse Cyste. Die Cyste ist gefüllt mit verhornten Pflasterepithelien und hat als Wand Epidermis, z. T. mit deutlichen Papillen. Der zweite Fall betrifft Professor B., der sich an der Spitze des 3. Fingers links mit einem Volkmannschen Haken verletzte. In einigen Wochen bildet sich in der Narbe ein kleines Knötchen, welches sich als Epithelperle erweist.

Le Fort (3) beschreibt eine Epidermiscyste, welche nach Verletzung der Hand mit einem Nagel in ca. 8 Jahren entstanden war und die Grösse einer Erbse erreicht hatte. Diese Epidermiscyste ruhte in einem fast völlig gefässlosen Bindegewebsstratum. Die Epidermis zeigte alle ihre Schichten, es fehlten aber ganze Drüsen und wahre Papillen; dahingegen zeigten sich kleine Zellhaufen, welche Le Fort als abgesprengte Teile der Drüsen und der Rete Malpighi anspricht. Nach Wiedergabe einer Anzahl von Beobachtungen aus der Litteratur betont Le Fort die traumatische Entstehung dieser Geschwülstchen und ihr exklusives Vorkommen an den Händen und im Auge. Wie Poulet und Labougle hat er versucht, an der Leiche traumatische Epithelinvaginationen künstlich zu erzeugen. Le Fort benutzte als Objekte ganz frische Leichen und zu den Verwundungen rostige Nägel. Die Haut an der Greiffläche der Finger liess sich leichter perforieren. als z. B. am Abdomen; es gelang auch nur an den Fingern und den Händen an den Perforationsstellen Invaginationen von Epithel aufzufinden. Die kleinen Stückchen Haut waren mehr oder weniger tief eingepresst und befanden sich zum Teil noch in Zusammenhang mit der Hautoberfläche. Mikroskopisch bestanden sie aus Epidermis ohne Korium. Die anatomische Disposition der Haut der Hände, wie die Häufigkeit der traumatischen Insulte an diesen Stellen erklärt das fast ausschliessliche Vorkommen der Epithelcysten an diesen Stellen.

Blumberg (1) sah drei Fälle traumatischer Epithelcysten. Er hält die fraglichen Gebilde für ziemlich häufig und identifiziert mit ihnen nicht bloss die analogen intraokulären Cysten, sondern auch die Cholesteatome,

speziell die des Ohres. „Kurz zusammengefasst, ist die besprochene Geschwulstart, die Perlgeschwulst, das Cholesteatom, das Margaroid, die traumatische Epithelcyste u. s. w. also schon oft gesehen und beschrieben, der Name aber sehr verschieden gewählt worden.“ Blumberg meint, es bestehe zwischen diesen „Formen“ nur ein gradueller, kein fundamentaler Unterschied und schlägt für alle die Namen „Perlgeschwulst“ vor. Was das Cholesteatom des Ohres angeht, so hat man allerdings wiederholt in den letzten Jahren den Versuch gemacht, Hautverschiebungen als dessen Ursache hinzustellen (Habermann, Panse, Grunert u. a.). Doch ist dies, wie auch Baginsky hervorhebt, bis jetzt noch nicht hinreichend bewiesen.

Franke (4) schlägt für die in Rede stehenden Cysten den Namen Epidermoide vor und nimmt speziell gegen Blumberg seine Priorität in Anspruch. Er und nicht Garré sei es, der in Deutschland zuerst die Aufmerksamkeit auf die Epithelcysten gelenkt habe. Franke ist der Meinung, dass für einen Teil der sog. Epithelcysten das Trauma als Ursache zwar nachgewiesen, aber für den grösseren Teil vollständig aus der Luft gegriffen sei. Er teilt die Ansicht von Labougle, dass ein grosser Teil dieser Epithelcysten embryonal angelegt sei. Der letztere hält dafür, dass Epithelzellenhaufen oder Streifen, welche ja bei der Bildung der Finger durch Anlage von Interdigitalfalten in die Tiefe wachsen; abgeschnürt werden. Diese hätten sich dann als selbständige Gebilde erhalten, bis sie auf einen Reiz hin (stumpfes Trauma) anfingen zu wachsen. Diese Hypothese hält Franke deshalb nicht für alle Fälle zutreffend, weil nicht alle diese Tumoren an den Fingern sässen. In diesen Fällen bleibe nichts anderes übrig, als anzunehmen, dass nämlich Epithelzapfen, welche ursprünglich für die Bildung von Drüsen bestimmt sind, abgeschnürt werden und dann später auf einen Reiz hin zur Proliferation kämen.

Gegen die Auffassung der Epithelcysten als Dermoide lassen sich mehrere Momente geltend machen. Wie schon Garré hervorhebt, spricht dagegen, dass diese Cystchen sich selten im Entwickelungsalter fanden, meist das reifere Alter betrafen; ferner, dass ausser Epithelien niemals andere epitheliale Gebilde, wie Haare in den Cysten gefunden werden. Als Atherome können sie schon deshalb nicht aufgefasst werden, weil in der Hohlhand und an der Greiffläche der Finger Talgdrüsen überhaupt fehlen. Bei der Annahme eines Hervorgehens aus Schweissdrüsen (Charam) muss man erst nachweisen, dass deren Drüsenepithel in Pflasterepithel sich umwandeln könnte. Ausserdem sind solche Cysten unter der Aponeurose beobachtet, wo Schweissdrüsen nicht vorkommen (Poulet). Das Fehlen von Angaben über das Trauma in mancher Krankengeschichte darf deshalb nicht Wunder nehmen, weil es sich um äusserst kleine und unbe-

deutende Verletzungen handelt, die nicht immer beachtet werden und die Entwickelung der Epithelcysten oft sehr langsam erfolgt. In einer Beobachtung von Kummer (Revue de Chir. 1891, pag. 67) wurde eine Nadelspitze inmitten einer Epithelcyste gefunden und Verf. dieses Referates hat vor 4 Jahren in der kgl. Klinik zu Berlin eine Epithelcyste am Zeigefinger operiert, welche die Spitzchen einer Stahlfeder enthielt. Der Patient, ein Schreiber, hatte sich 1½ Jahre vorher mit einer Schreibfeder, wie er sich entsann, an diesem Finger verletzt. Am meisten stützt aber die Auffassung einer traumatischen Ätiologie dieser Tumoren, dass durch Epithelinvaginationen ihre Erzeugung experimentell geglückt ist Schwenninger, Kaufmann, Ulasse u. a.).

Für die malignen Neubildungen, den Krebs, sucht man vielfach nach Beweisen für einen endemischen resp. konatgiösen Charakter. Dies war besonders auffallend auf dem Kongress der französischen Gesellschaft für Chirurgie 1874 zu Lyon, wo als erstes Hauptthema „Étiologie et pathogénie du cancer" gestellt war. Fabre (8) ging daselbst näher ein auf die Mortalität an Krebs im allgemeinen, welche nach englischen und deutschen Statistiken zu steigen scheint. Aus Lyon konnte Fabre feststellen, dass es sich in der That um eine Vermehrung der absoluten Zahl der Krebstodesfälle handle; dass aber bei Berücksichtigung der gleichzeitigen Bevölkerungszunahme im Gegenteil eine Abnahme der Krebsmortalität festzustellen sei. Die relative Mortalität an Krebs sei in Lyon grösser als in Havre, Reims, Paris und Rouen, doch könne sich das auch aus der verschiedenen Gruppierung der statistischen Resultate erklären. In Paris nehme die relative Krebsmortalität in beträchtlichem Grade zu.

Bauby (8) hat, angeregt durch Erwägungen von Verneuil und Roux (Lausanne), eine Untersuchung darüber angestellt, ob sich ein ätiologischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Krebses und dem Genusse von Schweinefleisch herausfinden lasse. Die Nachforschungen Baubys erstrecken sich auf einen Distrikt in der Umgebung von Toulouse, wo Schweinefleisch fast ausschliesslich zur Nahrung dient. Bauby stellte einmal fest, dass die Schweine selbst nur selten von Carcinom, häufiger dagegen von Sarkomen befallen werden; dann, dass die Schweinefleischesser nicht häufiger von Krebs befallen würden, als andere Leute und dass Krebskranke nicht zu denen gehörten, welche besonders viel Schweinefleisch genossen hätten. Im Gegenteil. In der Umgebung von Toulouse nähren sich die Bergbewohner speziell von Schweinefleisch, während die Bewohner der Ebene wesentlich von Gemüsen, Rind- und Hammelfleisch leben. Der Krebs aber ist in der Ebene häufiger als im Gebirge. Schliesslich hat Bauby Katzen dauernd mit Schweinefleisch gefüttert. Sie sind allmählich abgemagert und gestorben, ohne aber Krebs aquiriert zu haben.

Hierzu bemerkte Severeau (Bukarest), dass er die Ausführungen Baubys nur bestätigen könne. Er habe in seiner Klientel Rumänen, welche Schweinefleisch geniessen und Juden und Türken, welche sich vollständig davon fernhalten. Krebserkrankungen seien bei beiden ganz gleich häufig.

Beweise für die Kontagiosität des Krebses glaubt M. Gueillot (7) zu besitzen. Schon die eigenartige topographische Verteilung des Krebsleidens spricht nach ihm für den Einfluss äusserer Momente (klimatischer). Es gäbe aber wahre Krebsherde, Häuser, in welchem der Krebs endemisch sei. Gueillot hat 15 Beispiele mit 50 Erkrankungen gesammelt. Er verfügt ferner über 42 eigene Beobachtungen, welche durch Zufügen von fremden auf 113 steigen, bei welchen zwei für gewöhnlich zusammenwohnende Personen von Krebs befallen wurden. In 45 von diesen 113 Fällen handelte es sich um Ehegatten. In der Hälfte dieser gesammelten Fälle waren zwischen dem Auftreten der Krebserkrankung bei den beiden Personen weniger als zwei Jahre verflossen.

M. Dolore (7) hat schon vor 15 Jahren über Fälle berichtet und auch neuerdings solche wieder gesammelt, in welchen Krebs bei Frauen von Krebskranken im Gefolge der Schwangerschaft eingetreten ist. Er glaubt, dass es sich hier um eine „transmission par l'intermédiaire du foetus“ handele (!).

Fälle von spontaner Überimpfung von Carcinom von einer auf eine andere Körperstelle teilen Sippel (12) und Thorn (14) mit. Sippel sah bei einer Patientin mit Carcinom der Portio an einer Stelle, wo das Carcinom der sonst gesunden Scheide dauernd anlag, ein Carcinom der Vagina, bei einer anderen nach Laparotomie wegen eines malignen geplatzten Ovarialtumors, Krebsknötchen in den Stichkanälen der genähten Bauchwunde entstehen. Thorn machte bei einer an Krebs der Portio erkrankten Frau bei der vaginalen Totalexstirpation des Uterus wegen Enge der Vagina beiderseits Incisionen in dieselbe. Nach zwei Jahren fand sich in einer dieser Incisionsnarben ein dem ersten analoger Krebs. Nach der vaginalen Exstirpation eines die Portio nicht überschreitenden Uteruscarcinoms beobachtete Thorn in der Narbe der Vagina sechs Wochen später ein Krebsknötchen. Zwei weitere Fälle von Thorn gleichen dem ersten von Sippel. Es fanden sich einmal Carcinome an korrespondierenden Stellen der Portio und Vagina und ein anderes Mal Carcinome an beiden Labien.

Die interessanten Beobachtungen über spontane Impfung von Krebspartikeln in frische Wunden mit sekundärer Entwickelung von Krebsknötchen, wie sie schon des öfteren, besonders nach Punktionen von carcinomatösem Ascites beobachtet sind, mehren sich also. Sie beweisen, dass Metastasen nicht bloss auf dem Blut- und Lymphwege, sondern auch durch

direkte Aussaat in frische Wunden entstehen können und geben damit wichtige Fingerzeige für die Ausführung von Operationen wegen Krebs. Für die Genese des Carcinoms im allgemeinen dürften sie kaum zu verwerten sein. Die ganze Entwickelung und Struktur der originären Carcinome deutet darauf hin, dass es sich bei ihnen um eine krebsige Degeneration, eine atypische Wucherung des befallenen Organs, nicht um die Entwickelung eines beliebigen implantierten Keimes handelt. In den anderen Fällen von Sippel und Thorn, wo es sich um krebsig erkrankte korrespondierende Stellen der sonst intakten Vagina und Portio oder der Labien handelt, liegen die Verhältnisse davon insoweit verschieden, als es sich hier um keine Übertragung von Keimen in Wunden. sondern auf ein epitheliales Organ handelt. Vorausgesetzt, dass die Möglichkeit der einfachen Metastase wirklich auszuschliessen ist, käme für die Entstehung ausser der immerhin denkbaren Implantation in eine arrodirt Schleimhautstelle, noch die Erzeugung eines zweiten Carcinoms der Vagina etc. in Frage. Dieser Punkt, den das histologische Verhalten der beiden Krebse zu ihrem Standorte ja klar zu stellen vermag, ist von Sippel und Thorn leider nicht näher erörtert worden.

Einige Mitteilungen des vergangenen Jahres beschäftigen sich mit den lokal disponierenden Momenten für Carcinombildung. Le Dentu (7) sprach auf dem französischen Chirurgenkongress über Leukoplasie und Epitheliom. Er hat 7 Carcinome der Zunge, 3 der Lippen und 2 der Wangen beobachtet, welche sich auf Leukoplasieen entwickelten. Die Zungencarcinome hatten eine wechselnde Malignität; einige von ihnen sind durch die Operation geheilt worden. Die Wangencarcinome dagegen waren sehr bösartig. Die Leukoplasie führte ja nicht immer zum Carcinom und deshalb könne man auch nicht annehmen, meint Le Dentu, dass das letztere einfach eine weitere Entwickelungsstufe des ersteren sei. Man könne die Leukoplasie nur für ein prädisponierendes Moment für die Carcinomentwickelung halten. Vom prophylaktischen Standpunkt aus empfiehlt Le Dentu die sorgsame Beachtung der Leukoplasie schon in ihren Anfängen und hält dort, wo sich schon Wucherungen, Fissuren oder Ulcerationen gebildet haben, chirurgische Eingriffe für angezeigt.

K. v. Friedländer (5) bereichert die Kasuistik der Carcinomentwickelung in Sequesterhöhlen und Fisteln um 3 neue Fälle.

Martens (10) liefert einen interessanten Beitrag zur Entstehung der melanotischen Geschwülste.

Die Sklera des menschlichen Auges ist in der Regel pigmentfrei, nur ausnahmsweise zeigen sich herdweise Pigmentierungen. Der Fall von Martens, dass bei einem solchen angeborenen Pigmentfleck der Sklera sich ein melanotischer Tumor der Chorioidea entwickelt, ist ein seltener,

der nur noch wenige Parallelfälle in der Litteratur besitzt (Hulke, Ophth., Hosp. Rep. III. 1860; Hirschberg, Graefes Arch. Bd. 29). Die Beobachtung bezieht sich auf eine 13jährige Patientin aus der Klinik Uthoffs in Marburg. Bei derselben bestand seit der Geburt eine starke Pigmentierung der Sklera und eine stellenweise dunklere Färbung der Iris rechts. Es entwickelte sich im rechten Auge ein melanotischer Tumor, den Martens als gemischtes Melanosarkom bezeichnet, weil er stellenweise einen stark alveolären, carcinomähnlichen Bau besass. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich, das der Tumor aus der Chorioidea hervorgegangen war und wie die Fälle von Hulke und Hirschberg weder mit der als Naevi zu bezeichnenden stärkeren Pigmentanhäufung der Iris noch mit derjenigen der Sklera direkt etwas zu thun hat. Martens meint, man müsse aber annehmen, dass gleichzeitig eine abnorme Pigmentierung der Chorioidea bestanden hat und dass sich der melanotische Tumor auf der angeborenen Anomalie einer stärkeren Pigmentierung des ganzen Uvealtraktus entwickeit hat.

In einigen neueren Mitteilungen tritt eine bemerkenswerte Neigung zu Tage, zu den stark für Carcinomentwickelung prädisponierenden Momenten die Tuberkulose zu rechnen; dies geschieht so in den Abhandlungeu von Steinhauser und von Ribbert.

Die alte Ansicht Rokitanskys, dass beide Prozesse sich gegenseitig ausschlössen, ist längst widerlegt und eine ganze Reihe von Beobachtungen hatten das Vorkommen beider Erkrankungen in demselben Körper hinlänglich bewiesen. Lubarsch fand unter Zugrundelegung der Sektionsprotokolle des Breslauer pathologischen Institutes unter 2668 Tuberkulösen 117 = 4,4 % carcinomatös. Unter den an Carcinom Verstorbenen waren 20,6 % tuberkulös. Clement (12), der unter Lubarsch arbeitete, teilt einige seltenere Arten der Kombination von Krebs und Tuberkulose mit, Ein Carcinom des Unterkiefers bestand neben einer Tuberkulose der Halslymphdrüsen, welche lange vorher schon zu operativen Eingriffen Veranlassung gegeben hatte. In einem zweiten Falle waren bei einem Mammacarcinom auf derselben Seite in der Achselhöhle tuberkulöse Drüsen vorhanden; in einem dritten zeigte sich ein Magenkrebs und grossknotige Lebertuberkulose, sowie Tuberkulose der periportalen und axillaren Lymphknoten, und schliesslich im vierten lag ein Endotheliom der Parotis und der ganzen Unterkiefergegend vor mit diffuser tuberkulöser Degeneration. In keinem von diesen Fällen, bei welchen übrigens nicht immer Bacillen nachgewiesen werden konnten, nimmt aber Clement eine direkte ätiologische Beziehung der Tuberkulose zum Krebs an, er glaubt vielmehr, dass durch die lokale und allgemeine Wirkung eines Krebses eine vorher latente Tuberkulose zum Ausbruch gebracht werden kann. Die Fälle von

Kombination der Tuberkulose und Carcinose seien, wie das Lubarsch 1888 ausgeführt habe, verschieden zu beurteilen. In der Hälfte der Fälle handele es sich um ein zufälliges Zusammentreffen, in einzelnen um ein Aufrühren alter tuberkulöser Prozesse durch die Krebsentwickelung, in anderen selteneren um sekundäre tuberkulöse Infektion und in wieder anderen zwar um keinen direkten aber doch um einen gewissen ursächlichen Zusammenhang. Hier sei die Tuberkulose ein prädisponierendes Moment für die Carcinose, ähnlich wie die chronischen oder akuten Traumen.

Steinhauser (13) schliesst sich in Bezug auf die Lupuscarcinome der Meinung von Lang an (Vierteljahrsschrift f. Dermat. u. Syph. 1874), der dazwischen unterscheidet, ob sich ein Carcinom in der Narbe eines ausgeheilten Lupus (lupöses Narbencarcinom) oder auf floridem Lupus entwickelt hat (wahres Lupuscarcinom). Über die Häufigkeit des Vorkommens dieser beiden Arten gehen die Ansichten noch auseinander. Nach Steinhausers Zusammenstellungen ist das Lupuscarcinom das häufigere, denn unter 83 Carcinomen auf lupösem Boden waren 58 Lupuscarcinome und 25 lupöse Narbencarcinome. Der Ansicht Bidaults, dass das Carcinom auf Lupus schlechthin als Narbencarcinom aufzufassen sei, tritt er entgegen. Das Carcinom entwickele sich auch auf floridem Lupus.

Unter 5 mitgeteilten Beobachtungen aus der Tübinger Klinik ist die häufige Multiplizität der Krebsherde besonders auffallend; so wurde einmal an 3 Stellen, einmal an 5 und wieder einmal an 6 Epitheliome auf den lupösen Teilen der Gesichtshaut gesehen. Das Carcinom auf Lupus zeichnet sich durch sein Auftreten im jugendlichen Alter und durch eine besondere Bösartigkeit aus.

Die Kombination von Lupus und Carcinom hält Steinhauser nicht für ein zufälliges Zusammentreffen, sondern betrachtet den lupösen Prozess als solchen als ein direkt prädisponierendes Moment für die Carcinomentwickelung.

Weiter geht Ribbert (11), der einen direkten Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Carcinom annimmt und glaubt, „dass die Tuberkulose in einem Teile der Fälle von Carcinom dasjenige Agens ist, welches die von ihm beschriebene und als grundlegend für die Entstehung des Krebses bezeichnete subepitheliale Bindegewebswucherung erzeugt", mit anderen Worten also die Krebsentwickelung veranlasst. In einem in Virchows Archiv, Bd. 135 mitgeteilten Artikel hat Ribbert seine neuen Auffassungen der Krebsentstehung ausführlich erörtert und diese Theorie der krebserzeugenden Bindegewebswucherung dargelegt. Er ist der Meinung, dass nicht, wie man sich es gewöhnlich vorstelle, bei den Anfängen der Krebsbildung die Epithelien in die Tiefe wucherten, sondern die primäre Veränderung vom Bindegewebe ausgehe, welches ein „Höhenwachstum mit

Verlängerung der Papillen“ eingehe und seinerseits in das Epithel vordringe. Es ist nach Ribbert nicht einzusehen, wie das Epithel dazu kommen sollte, bei einer erhöhten Proliferationskraft in die Tiefe zu dringen, also sein Wachstum umzukehren. Ein Hineinwachsen in das Bindegewebe wird nur bei solchen Epithelzellen stattfinden, die aus dem Zusammenhang mit der übrigen Epidermis getrennt wurden und so ihr normales nach oben gerichtetes Wachstum nicht mehr bethätigen können. Eine solche Lostrennung von Epithelien komme aber durch das Vordringen des Bindegewebes in das Epithel zustande.

Ribbert teilt im ganzen 11 Fälle mit (Carcinome des Rachens, der Unterlippe, des Zahnfleisches, der Lippe, der Zunge, der Augenlider), in welchen er zwischen den Krebszapfen vereinzelt Riesenzellen und Anhäufungen solcher nachweisen konnte. In keinem der Fälle konnte Ribbert Tuberkelbacillen auffinden und erörtert deshalb eingehender die Frage, welche auch schon Baumgarten gelegentlich einer analogen Beobachtung aufwarf, ob nicht etwa die Krebsepithelien als riesenzellenerzeugende Fremdkörper zu wirken vermöchten. Ribbert möchte dies nicht ganz bestreiten, zumal er in einem Falle in einzelnen Riesenzellen degenerierte Epithelien eingeschlossen fand und in einem anderen innerhalb degenerierter und mit Sekret gefüllter Drüsenacini solche Riesenzellen sah, aber nach dem ganzen histologischen Verhalten glaubt er dennoch, dass hier Tuberkulose vorliege. Ribbert nimmt dann weiter an, dass die Tuberkulose hier das primäre sei und in dem schon hervorgehobenen Sinne die Krebsbildung veranlasst habe.

Schon Clement bezweifelt in seiner oben erwähnten Mitteilung, dass der Befund von Riesenzellen im Krebsgewebe, wie ihn Ribbert geschildert habe, die Annahme einer Tuberkulose ohne weiteres rechtfertige und will nur einen von den 11 Fällen thatsächlich für echte Tuberkulose, die anderen für sog. Fremdkörpertuberkulose halten.

Wir möchten auf Grund eigener Erfahrungen diese schon von Ribbert selbst wohl erwogene, aber zurückgestellte Auffassung der Deutung als wahrer Tuberkulose vorziehen. Wir haben speziell in flachen Hautkankroiden bei der mikroskopischen Untersuchung wiederholt einzelne Riesenzellen und Aggregate solcher, wie sie bei Tuberkulose vorkommen, gesehen, ohne dass sonst besonders vom klinischen Standpunkte aus irgend welche Anhaltspunkte für Tuberkulose bestanden hätten. Bei dem klinisch so deutlichen und spezifischen Bilde der Tuberkulose würde es schwer begreiflich sein, dass eine Tuberkulose in einem flachen Hautkankroid sich nicht auch klinisch erkennbar macht, zumal wenn man nun mit Ribbert noch annimmt, dass diese Tuberkulose als ätiologisches Moment fungiert und noch länger bestehe als der zwei oder drei Dezennien alte Hautkrebs.

In einem Falle von Hautkankroid wurden in der kgl. Klinik (1890) Injektionen von Tuberkulin gemacht, ohne dass, selbst auf grosse und wiederholte Dosen, je eine lokale oder allgemeine Reaktion erfolgte, und doch war gerade dieser Fall derjenige, in welchem wir die zahlreichsten Riesenzellen in dem Bindegewebe zwischen den atypischen Epithelzapfen später fanden. Ehe hier nicht der Befund von Tuberkelbacillen glückt oder typische Tuberkel gefunden werden oder die Tierimpfung mit dem fraglichen Krebsstückchen einwandsfrei echte Tuberkulose erzeugt, wird der Kliniker sich nur schwer zu der Annahme einer Tuberkuloseerkrankung dort entschliessen können, wo die klinische Untersuchung davon keine Spuren erkennen lässt. Hoffentlich gelingt es Ribbert, die von ihm angeregte interessante Frage nach der Herkunft der Riesenzellen in Carcinomen bald endgültig zu entscheiden.

D.

Teratologie.

Von

C. Benda, Berlin.

---

1. Bard, La spécificité cellulaire et l'histogenèse chez l'embryon. Arch. de Physiol. 1886. Tome 7. Sér. III.
2. Barfurth, D., Zur Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 37. 1891.
3. Ders., Halbbildung oder Ganzbildung von halber Grösse. Anat. Anz. Bd. VIII. 1893.
4. Ders., Experimentelle Untersuchung über die Regeneration des Keimblattes bei den Amphibien. Merkel-Bonnet, Anat. Hefte. 1893.
5. Ders., Die organbildenden Keimbezirke und künstliche Missbildungen des Amphibieneies. Ebenda.
6. Ders., Regeneration und Involution. Merkel-Bonnet, Ergebnisse der Anat. Bd. III. 1894.
7. Benda, C., Anatomie und Entwickelung des Geschlechtsapparats. Klin. Handbuch der Harn- und Sexualorgane von W. Zuelzer. Bd. I. 1894.
8. Born, G., Über den Einfluss der Schwere auf das Froschei. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24. 1885.
9. Ders., Über Druckversuche an Froscheiern. Anat. Anz. 1893. Bd. VIII.
10. Ders., Die künstliche Vereinigung lebender Teilstücke von Amphibienlarven. Jahresbericht der Schles. Ges. f. nat. Kult. Mediz. Sekt. 1894.
11. Bräm, Über den Einfluss des Druckes auf die Zellteilung und über die Bedeutung dieses Einflusses für die normale Eifurchung. Biol. Centralbl. Bd. 14. 1894.
12. Chabry, L., Contribution à l'embryologie normale et pathologique des ascidies simples. Paris 1887.
13. Chun, Beobachtungen an Ctenophoren (1877). Briefliche Mitteil. publ. von Roux. Verhandl. der Anatom. Gesellsch. Bd. VI. (Wien) S. 189. 1892.
14. Dareste, C., Recherches sur la production artificielle de monstruosités. Paris 1877.
15. Ders., Recherches sur la production des monstres dans l'œuf de la poule par l'effet de l'incubation tardive. Compt. rend. Tome 95. Nr. 5. 1882.
16. Ders., Sur le rôle de l'amnios das la production des anomalies. Compt. rend. Tome 94. Nr. 4. 1882.
17. Driesch, H., Entwickelungsmechanische Studien. I. Zeitschr. f. wissensch. Zoolog. Bd. LIII. 1891. und Bd. LV. 1893.
18. Ders., Entwickelungsmechanisches. Anat. Anzeiger. 1892. Jahrg. VII.
19. Eckardt, P., Über Hemitheria anterior. Inaug.-Diss. Breslau 1889.

20. Endres, H., Anstichversuche an Froscheiern. Jahresber. der Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur, Zool.-bot. Sektion. 1894.
21. Fiedler, C., Entwickelungsmechanische Studien an Echinodermeneiern. Festschr. der Univ. Zürich für H. Nägeli und v. Kölliker. 1891.
22. Gerlach, Leo, Die Entstehungsweise der Doppelmissbildungen bei den höheren Wirbeltieren. Stuttgart 1882.
23. Hansemann, D., Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.
24. Ders., Über eine Spezifizität der Zellteilung. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 43. 1894.
25. Hertwig, O., Welchen Einfluss übt die Schwerkraft auf die Teilung der Zellen. Jena 1884.
26. Hertwig, O. u. R., Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien. Jena 1887.
27. Hertwig, O., Vergleich der Ei- und Samenbildung bei Nematoden. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 36. 1890.
28. Ders., Urmund und Spina bifida. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 39. 1892.
29. Ders., Die Zelle und die Gewebe. Jena 1892.
30. Ders., Experimentelle Untersuchungen über die ersten Teilungen des Froscheies und ihre Beziehung zur Organbildung des Embryo. Sitzungsber. der Berliner Akademie. 18. Mai 1893.
31. Ders., Über den Wert der ersten Furchungszellen für die Organbildung des Embryo. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 42. 1893.
32. Ders., Zeit- und Streitfragen der Biologie. Heft I. Jena 1894.
33. His, W., Unsere Körperform und physiologische Problem ihrer Entstehung. Leipzig 1874.
34. Klaussner, Ferd., Mehrfachbildungen bei Wirbeltieren. Eine teratologische Studie. München 1890.
35. Kollmann, J., Über Spina bifida und Canalis neurentericus. Verh. der anat. Gesellsch. VII. Vers. (Göttingen). 1893.
36. Lebedeff, Über die Entstehung der Anencephalie und der Spina bifida bei Vögeln und Menschen. Virch. Arch. Bd. 86. 1881.
37. Lereboullet, Recherches sur les monstruosités du brochet. Ann. de scienc. nat. 1863. Bd. IV. Ser. XX.
38. Loeb, J., Investigations on physiological morphology, three experiments on cleavage. Journ. morph. Boston. Bd. VII. 1892.
39. Marchand, Artikel Missbildungen. Eulenburgs Realencyklopädie. II. Aufl.
40. Morgan, T. H., Experimental Studies on the Teleost Eggs (Preliminary Communication). Anat. Anzeiger. Bd. VIII. 1893.
41. Ders., Experimental Studies on Echinoderm Eggs. Anat. Anzeiger. Bd. IX. Nr. 5 und 6. 1893.
42. Ders., The formation of the embryo of the frog. Anat. Anz. Bd. IX. 1894.
43. Newport, G., Researches on the Impregnation of the Amphibia etc. Philosoph. Transact. 1854.
44. Nussbaum, M., Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreiche. Arch. f. mikr. Anat. Bd. XVIII.
45. Oellacher, Terata mesodidyma von Salmo Salvelinus. Sitzungsber. der Wiener Akad. 1873.
46. Ders., Partielle Multiplizität des Rückenmarks. Ber. des Innsbrucker naturw. Vereins. Bd. 4.
47. Panum, Untersuchungen über die Entstehung von Missbildungen, zunächst an den Eiern von Vögeln. Berlin 1860.
48. Ders., Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Bedeutung der angeborenen Missbildungen. Virch. Arch. Bd. 72. 1878.

49. Pflüger, E., Über den Einfluss der Schwerkraft auf die Teilung der Zellen. Pflügers Arch. Bd. 31. 1883.
50. Ders., Über den Einfluss der Schwerkraft auf die Teilung der Zellen und auf die Entwickelung des Embryo. II. Abhandl. Pflügers Arch. Bd. 32. 1883.
51. Ders., Über den Einfluss der Schwerkraft und anderer Bedingungen auf die Richtung der Zellteilung. III. Abhandl. Pflügers Arch. Bd. 34. 1884.
52. Rauber, Theorieen der excessiven Monstra. Virch. Arch. Bd. 71 1877. Bd. 73 u. 74. 1878.
53. Ders., Formbildung u. Formstörung in der Entwickelung von Wirbeltieren. Morphol. Jahrbuch. Bd. 5 u. 6. 1879 u. 1880.
54. Ders., Zur Beurteilung der pluralen Monstra. Virch. Arch. Bd. 91. 1883.
55. Ders., Schwerkraftversuche an Forelleneiern. Bericht der naturf. Gesellsch. zu Leipzig. 1884.
56. Richter, Über die experimentelle Darstellung der Spina bifida. Verhandl. der anat. Gesellsch. II. Vers. (Würzburg) 1888.
57. Roux, W., Kampf der Teile im Organismus. Leipzig 1881.
58. Ders., Über die Zeit der Bestimmung der Hauptrichtungen des Froschembryo. Leipzig 1883.
59. Ders., Beiträge zur Entwickelungsmechanik des Embryo. Einleitung und Beitrag I. Zeitschr. f. Biol. Bd. 21. 1885.
60. Ders., Beitrag II. Über die Entwickelung des Froscheies bei Aufhebung der richtenden Wirkung der Schwere. Bresl. ärztl. Zeitschr. 1884. Nr. 6.
61. Ders., Beitrag III. Über die Bestimmung der Hauptrichtungen des Froschembryo im Ei etc. Bresl. ärztl. Zeitschr. 1885.
62. Ders., Beitrag IV. Die Bestimmung der Medianebene des Froschembryo durch die Kopulationsrichtung des Eikernes und des Spermakernes. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29.
63. Ders., Beitrag V. Über die künstliche Hervorbringung halber Embryonen durch Zerstörung einer der beiden ersten Furchungskugeln sowie über die Nachentwickelung (Postgeneration) der fehlenden Körperhälfte. Virch. Arch. Bd. 114. 1888.
64. Ders., Beitrag VI. Über die morphologische Polarisation von Eiern und Embryonen durch den elektrischen Strom etc. Sitzungsber. der Wiener Akad. math.-nat. Kl. Bd. 101, 1892.
65. Ders, Beitrag VII. Über Mosaikarbeit und neuere Entwickelungshypothesen. Merkel-Bonnet. Anat. Hefte. 1893.
66. Ders., Die Entwickelungsmechanik der Organismen. Eine anatomische Wissenschaft der Zukunft. Wien 1890.
67. Ders., Über das entwickelungsmechanische Vermögen jeder der beiden ersten Furchungszellen des Eies. Verhandl. der Anat. Gesellsch. Bd. VI. 1892.
68. Ders., Über die ersten Teilungen des Froscheis und ihre Beziehungen zu der Organbildung des Embryo. Anat. Anz. Bd. 8. 1893.
69. Ders., Über richtende und qualitative Wechselwirkungen zwischen Zellleib und Zellkern. Zoolog. Anzeig. 1893. Nr. 432.
70. Ders., Die Methoden zur Erzeugung halber Froschembryonen und zum Nachweis der Beziehungen der ersten Furchungsebenen des Frosches zur Medianebene des Embryo. Anat. Anz. Bd. 9. Nr. 8 u. 9. 1894.
71. Derselbe, Über die Spezifikation der Furchungszellen und über die bei der Postgeneration und Regeneration anzunehmenden Vorgänge. Biolog. Centralbl. 1893.
72. Ders., Referat über Entwickelungsmechanik. Merkel-Bonnet Ergebn. der Anatomie. Bd. II. 1892.
73. Schrohe, Untersuchungen über den Einfluss mechanischer Verletzungen auf die Entwickelung des Embryo im Hühnerei. Dissert. Giessen 1862.
74. Schultze, O., Über die unbedingte Abhängigkeit normaler tierischer Gestaltung von der Wirkung der Schwerkraft. Verh. der anatom. Gesellsch. VIII. Vers. Strassburg. 1894.

75. Spencer, Herbert, A rejoinder to Professor Weismann. Contemporary review. 1893.
76. Ders., Weismannism once more. Cont. review. 1894.
77. Weismann, A., Das Keimplasma, eine Theorie der Vererbung. 1892.
78. Ders., Äussere Einflüsse als Entwickelungsreize. 1894.
79. Wilson, Edm. B., On multiple and partial development in Amphioxus. Anat. Anzeiger. 1892. Nr. 23.
80. Ziegler, H. E., Über Furchung unter Pressung. Verh. der anat. Gesellsch. VIII. Vers. Strassburg. 1894.

I. Entwickelungsmechanische Experimente.

Das Kapitel der Entwickelungsmechanik an vorliegender Stelle zu behandeln, haben wir wenig mehr als eine historische Berechtigung. Es ist wohl zweifellos, dass die entwickelungsgeschichtliche Beobachtung von Missbildungen und die erfolggekrönten Versuche, durch künstliche Beeinflussungen der Entwickelung Monstrositäten zu erzeugen, den Ausgangspunkt für die wissenschaftliche Erforschung der Entwickelungsbedingungen und Entwickelungsursachen abgaben. Aber die Tragweite der hier aufgerollten Fragen überschritt das eigentliche Gebiet der Teratologie bald bedeutend; die Versuchsergebnisse beleuchten die normale Embryologie, die Pathologie, die gesamte Biologie, sodass die sich für die Kenntnis der Missbildungen und ihrer Entstehung ergebenden Resultate eigentlich in den Hintergrund gedrängt wurden.

Diesem Verlaufe Rechnung tragend, wollen wir im folgenden versuchen, den embryologischen und teratologischen Experimenten zu folgen, wir wollen aber bei der kritischen Betrachtung der Ergebnisse auch die weiteren, damit verbundenen Gesichtspunkte ins Auge fassen. Wir werden uns dabei allerdings auch einige Beschränkungen auferlegen müssen. Wohl alle embryologischen Untersuchungen sind insofern, als die Gewinnung der Materials Eingriffe in den Entwickelungsgang erfordert, experimentelle Untersuchungen; die Benützung künstlicher Züchtungen, die vielfach für solche Untersuchungen benützt wurden, sind gewiss ebenfalls experimentell, und die Resultate dieser Arbeiten haben für unser Gebiet die grösste Bedeutung, wie die Arbeiten von Lereboullet, Oellacher, Rauber. Wir wollen aber für die vorliegende Betrachtung nur das litterarische Material heranziehen, bei denen sich das Experiment auf Veränderungen des normalen Entwickelungsganges bezieht.

Ein seiner Zeit fast vergessener Name ist als der Vorarbeiter dieser Wissenschaft erkannt worden, Newport, der bereits Anfang der 50. Jahre Versuche über die Befruchtung der Froscheier, und dabei erzielbare Veränderungen machte.

Die ersten Versuche über künstliche Erzeugung von Missbildungen

rühren von Panum (1860) her; derselbe zeigte, dass man besonders durch Temperaturschwankungen in den ersten Bruttagen abnorme Entwickelungen am Hühnerei hervorrufen konnte. Ähnliche Versuche machten Valentin, Schrohe kurz hernach. Grosses Aufsehen machten aber erst die Arbeiten Camille Darest's der in einer grösseren Arbeit (1877) und in einer Anzahl kleinerer Mitteilungen über äusserst umfangreiche Versuche an Hühnereiern berichtete. Er wandte vorwiegend Temperaturschwankungen, Behinderung der Sauerstoffzufuhr und Verzögerung der Bebrütung an und erzielte sehr verschiedenartige Missbildungen, darunter auch Doppelbildungen, ohne aber die Beziehung einer Form der Missbildung zu einer bestimmten Bedingung feststellen zu können. Die ersten Erfolge in dieser Richtung hatte Leo Gerlach (1882). Durch teilweises Firnissen von Hühnereiern, welches die Respiration auf bestimmte Figuren beschränkte, gelang es ihm — allerdings nur in sehr vereinzelten Fällen — beabsichtigte Formen von Doppelbildungen zu erzeugen.

Eine erhebliche Förderung trat vom Jahre 1884 an ein, als ziemlich gleichzeitig Pflüger, W. Roux und Born die Froscheier für die Experimentaluntersuchung heranzogen. Die Beobachtungen der Entwickelung in Zwangslagen führte in erster Linie zur genauen Kenntnis der örtlichen Beziehungen, die zwischen den ersten Furchungen und den Organanlagen bestehen. Durch Pflüger und Roux wurde festgestellt, dass die Lage der ersten Furche mit der Medianebene des Embryo übereinstimmt. Ebenso wurden von Roux die Beziehungen dieser Furchungsebene zur Eintrittsstelle des Spermatozoons, sowie zum oralen und kaudalen Körperende festgestellt. Besonders aber beschäftigten sich die drei Untersucher mit dem Einfluss der Schwerkraft auf das Froschei, und regten hiermit eine Frage an, die noch bis in die neueste Zeit diskutiert wurde (O. Schultze 1893), ob die Schwerkraft auf den Entwickelungsprozess des Froscheies eine direkte gestaltende Wirkung ausübt. Es wurde nämlich festgestellt, dass die normale Lagerung des Eies mit dem pigmentierten Pol nach oben durch die Schwerkraft bedingt ist, und dass bei Veränderung dieser Lagerung Störungen der Entwickelung und Missbildung der Anlage vorkommen. O. Schultze erzeugte durch Verlagerung des Eies im Stadium der ersten Furchung Doppelbildungen. Sehr sinnreiche Versuche von Roux, der Eier auf rotierenden Scheiben unter Ausschluss der Centrifugalwirkung zur normalen Entwickelung brachte, bewiesen indes hinlänglich, dass auch ohne Wirkung der Schwerkraft normale Entwickelung vor sich gehen kann.

Von nun an mehren sich die Arbeiten auf dem Gebiete der experimentellen Teratalogie. Von Missbildungen erzeugenden allgemeinen Ursachen lehrte J. Loeb bei Echinodermeneiern chemische Veränderungen der um-

gebenden Mediums kennen, Besondere Bedeutung erhielt nach verschiedenen Arbeiten O. Hertwigs die Polyspermie für die Entstehung von Monstren. Die künstliche Erzeugung von Polyspermie gelang O. Hertwig an Eiern, die teils durch chemische Einflüsse, teils durch Überreife geschwächt waren. Er erzielte bei Fröschen auf diesem Wege besonders Hemmungen im Verschluss des Urmunds und daraus resultierende „Asyntaxia" und Spina bifida. Ähnliche Resultate erhielten dann durch Anwendung hoher Temperaturen Oellacher und Richter bei Hühnereiern, J. Kollmann bei Enteneiern.

Das meiste Interesse beanspruchen nun die Experimente, die durch direkte operative Eingriffe am Ei den Entwickelungsgang beeinflussen. Wir haben hier drei Gruppen von Arbeiten. An erster Stelle ist die Einwirkung von Druck auf die Eier während der ersten Teilungen zu nennen. Derselbe wurde meist durch Kompression zwischen Glasplatten bewirkt. Die hierdurch erzeugten Verschiebungen der Furchungszellen wurden von W. Roux, O. Hertwig, F. H. Morgan, G. Born, H. Driesch, zuletzt von H. E. Ziegler, von ersteren an Froscheiern, von den beiden letzten Autoren an Echinodermeneiern beobachtet, nachdem Pflüger die Methodik des Experimentes kennen gelehrt hatte. Bei allen Experimentatoren zeigte sich die spätere Ausgleichung der anfänglichen Difformitäten der Blastula und die Entwickelung der normalen Embryonen.

Die zweite von O. und R. Hertwig und von Boveri zuerst angewandte Schüttelmethode ermöglichte bei Echinodermeneiern eine Trennung der Furchungskugeln. Ihre Weiterentwickelung wurde von den Hertwigs, von C. Fiedler, H. Driesch, T. H. Morgan an Echinodermen, von Edm. B. Wilson am Amphioxus, Chun an Ctenophoren beobachtet. Das Resultat war im allgemeinen, dass aus einzelnen Furchungszellen noch normale, aber kleinere Larven entstanden, nur Driesch scheint in einzelnen Fällen auch Halbbildungen beobachtet zu haben, Chun giebt dies Verhältnis als Regel für die Ctenophoren an.

Das grösste Aufsehen machten aber die Versuche Roux, durch direkte Verletzungen des Eies auf dessen Entwickelung einzuwirken. Die ersten Ergebnisse erhielt dieser Autor im Jahre 1884 (1885 publiziert), wo es ihm gelang durch die nach Verletzungen entstandenen Einarben die Lagerungsverhältnisse der Embryonalanlage zu den Eiregionen festzustellen. Noch wichtiger waren die gleichzeitig mit Chabry unternommenen (von letzterem früher publizierten) Versuche mit Verletzungen der Furchungskugeln. Chabry arbeitete an Ascidieneiern, von denen er Furchungszellen mit spitzen Glasnadeln zerstörte, Roux beobachtete an Froscheiern die Erfolge von Zerstörungen einer oder mehrerer Furchungszellen durch heisse Metallnadeln. Die Versuche Roux wurden dann später von

Fiedler, Barfurth und neuerdings von H. Endres nachgeprüft. Bei allen diesen Versuchen stellte sich das Ergebnis heraus, dass sich eine der Verletzung entsprechende Defektbildung an dem Ei herausbildete. Also eine Verletzung einer von zwei Furchungskugeln entsprach eine Halbbildung, einer Verletzung einer von vier Furchungskugeln ein Vierteldefekt. Während Fiedler solche nur bis zur Gastrula beobachtete, verfolgten die anderen Autoren sie weiter, und konnten noch Larven mit entsprechenden Defekten beobachten, am längsten Chun und Chabry. Alle ausser Chabry fanden aber, dass später, eine Ergänzung des Defekts von der gesunden Seite her stattfindet, ein Vorgang, den Roux als Postgeneration bezeichnet. Ausser Halbbildungen beobachtete Roux auch Abnormitäten des Gastrulationsvorganges, die sich als Asyntaxie oder Anentoblastie dokumentierten.

Einer ganz anderen Richtung experimentell-teratologischer Untersuchungen gehören die letzten Versuche Borns an. Ihm gelang es Teilstücke von Amphibienlarven, sogar solche von verschiedenen Species und Gattungen zur Verwachsung zu bringen und so die merkwürdigsten Doppelbildungen zu erzeugen.

II. Ergebnisse der entwickelungsmechanischen Experimente für die Teratologie.

Wir haben so versucht, die wichtigsten Punkte aus dem thatsächlichen Material anzudeuten, wobei selbstverständlich kaum im geringsten den interessanten Einzelheiten sowohl der Versuchsanordnung wie der Versuchsresultate Rechnung getragen werden konnte. Es kommt uns vielmehr an hiesiger Stelle darauf an, diesen Abriss der Versuchsgeschichte als Grundlage der Besprechung der aus den Versuchen sich folgernden Ergebnisse zu benützen.

In erster Linie interessieren uns natürlich die Ergebnisse für die Teratologie des Menschen und der Säugetiere. Dieselben erscheinen auf den ersten Blick vielleicht etwas unbefriedigend, wenigstens soweit man in ihnen eine direkte Förderung unseres Verständnisses für die Genese menschlicher und säugetierlicher Missbildungen suchen wollte. Die Entwickelungsbedingungen der Säuger sind so grundverschieden von denen der entwickelungsmechanischen Versuchstiere, dass man nur mit der grössten Vorsicht die hier gewonnene Erfahrung auf ihre Verhältnisse übertragen darf. Zumal wenn wir sehen, dass auch bei den Versuchstieren gleiche Missbildungen unter sehr verschiedenartigen Bedingungen entstehen, wird bei den Säugetieren, wo wir nur das anatomische Endresultat, nicht die Entstehung

beobachten, der Rückschluss vom Endresultat auf die Genese noch lange ein Wagnis bleiben.

Wenn wir in dieser Hinsicht in erster Linie die experimentellen Erfahrungen über die Ätiologie der Missbildungen prüfen, so können wir einige derselben von der Übertragbarkeit auf Säugetierverhältnisse wohl mit Sicherheit ausschliessen. Das frappanteste Beispiel bietet darin die misbildende Potenz der Schwerkraft. Wir erwähnten bereits die Debatten, die sich an die ersten, wichtigen Erfahrungen Pflügers über den Einfluss der Lageveränderungen auf die Entwickelung des Froscheies knüpften. Die Experimente Roux's und die Schnittserien Borns hatten die Lage völlig geklärt; die Gewichtsunterschiede der Substanzen des Froscheies bedingen eine bestimmte Ruhelage des Froscheies mit dem schwarzen Pol nach oben, eine Vorrichtung die offenbar weniger mit dem Entwickelungsmechanismus zusammenhängt, als vielmehr eine optische Schutzvorrichtung der Eier, die sie den Verfolgern verbirgt, darstellt. Bei Lageveränderungen der in Zwangslage fixierten Eier werden die äusseren Abschnitte an der Rückkehr in die Ruhelage verhindert, während die inneren ihr zustreben, und durch ihre Strömungen eine innere Zerstörung des Eies bewirken. Die unregelmässige Einwirkung der Schwerkraft kann somit allerdings für das Froschei ein die Entwickelung störendes Moment abgeben, ohne dass darum die normale Wirkung der Schwerkraft ein die Entwickelung bedingendes Moment abgiebt. Es ist schwer verständlich, wie O. Schulze diese klare Beweisführung noch neuerlich mit Experimenten angreifen konnte, deren Resultate nur das gleiche beweisen; noch weniger aber können wir seiner Forderung zustimmen, die Schwerkraft ganz allgemein als „wichtigstes entwickelungsmechanisches Moment“ anzuerkennen. Das ungleiche specifische Gewicht der Eisubstanzen ist für die Organisation des Vogeleies allerdings auch von grosser Bedeutung; es bildet hier eine wichtige Vorrichtung für die Regulierung des Sauerstoffzutritts zur Embryonalanlage. Diese Vorrichtung wird aber auch hier von dem Moment an bedeutungslos, wo die Ausbreitung der Allantoisgefässe an der Eioberfläche die Atmung übernimmt, und der Embryo sinkt alsbald in die Tiefe. Mit diesen ganz spezifischen Anpassungen dürfte aber auch der Wirkungskreis der Schwerkraft auf die Anordnung der Eisubstanzen abgeschlossen sein. Wie M. Nussbaum in der Debatte bereits O. Schultze entgegnete, liegen die Eier der Kirripedien in einem Eikuchen nach den verschiedensten Richtungen orientiert. Besonders aber ist für unsere Vergleichung mit den Säugetieren zu konstatieren, dass bei allen viviparen Tieren eine Ungleichheit des spezifischen Gewichts der Eisubstanzen nicht existiert und die regulierende Wirkung der Schwerkraft somit ausgeschlossen ist. Jeder, der trächtige Torpedinceen- und Acanthias-, Salamander-, Blindschleichen-

und Säugetierweibchen geöffnet hat, weiss, dass die Embryonalanlagen nicht in gleichem Sinne orientiert liegen, wie dies bei einer Abhängigkeit der Orientierung von der Schwerkraft unbedingt zu erwarten wäre. Es wäre wohl auch die denkbar unpraktischste Einrichtung, wenn die uterinen Eier jede Schwimmwendung des Haifischkörpers, jeden Kopfsprung der Katze oder des Eichhörnchens durch eine Dotterdrehung ausgleichen müssten. Die Natur war hier jedenfalls weiser, als sie die Eisubstanzen durch Gewichtsgleichheit von den Wirkungen der Schwerkraft und den durch sie bewirkten Erschütterungen bewahrte. Um sich dies klar zu machen, bedarf es keines entwickelungsmechanischen Experiments, sondern nur der Beobachtung eines Präparatenglases, dessen Inhalt bekanntlich vor dem Schütteln am besten geschützt wird, wenn man die Flasche füllt, und damit die spezifisch leichtere Substanz, die Luft daraus entfernt. Eine ähnliche Isolierung gegen die Schwerkraft schützt die Säugetiereier vor Verbildungen durch dieselbe bereits im Eistadium und im höheren Grade nach Ansammlung des Fruchtwassers. Ich halte somit die auf früheste Entwickelungsstadien wirkenden, zu molekularen Verschiebungen in der Eizelle führenden Schwerwirkungen für diejenigen, welche nicht wie Schultze meint, „am ehesten", sondern welche, wenigstens für die Säugetiere, am allerwenigsten „für das Zustandekommen von nicht künstlich erzeugten Missbildungen herangezogen werden können."

Viel verständlicher scheinen mir analoge Einwirkungen der anderen ätiologischen Momente des Fxperiments auf abnorme Säugetierentwickelungen. Dass ungenügende Sauerstoffzufuhr, die anfänglich durch das mütterliche Blut, später zusammen mit der Ernährung durch mütterliches und fötales Blut vermittelt wird, zu Missbildungen führen könnte, ist zwar bisher nicht beweisbar, aber doch auch nicht unwahrscheinlich. Temperaturschwankungen werden von Kollmann zwar nicht ausdrücklich für die Spina bifida menschlicher Embryonen verantwortlich gemacht; aber die Zusammenstellung eines Falles von Spina bifida, die bei dem Umfang konkurrierender Veränderungen sehr wohl auf eine frühzeitige Asyntaxie des Urmunds zurückgeführt werden kann, mit experimentell erzeugten Missbildungen von Entenembryonen lässt durchblicken, dass der Autor auch eine Analogie der Ursachen nicht von der Hand weist. Auch ich möchte es nach den experimentellen Ergebnissen für sehr plausibel beachten, dass Fiebertemperaturen, die bekannterweise in späteren Entwickelungsstadien ein Absterben der Frucht bewirken können, auf früherer Stufe Missbildungen bedingen dürften. Es wäre jedenfalls angebracht, in geeigneten Fällen anamnestische Erhebungen in dieser Hinsicht zu versuchen. Ebenso ist ein Eintreffen der abnormen Bedingungen, die nach O. Hertwig Polyspermie der Eier begünstigen, und auf diesem Wege zu Missbildungen führen, auch für die Säugetiere denkbar und wahrscheinlich.

Direkte Einwirkungen auf das Säugetierei, die die Effekte der Roux-Chabryschen Operationen reproduzieren, indem sie eine Vernichtung von embryonalem Material herbeiführen, sind für die ersten Stadien kaum annehmbar, da abnormer Druck nach den Experimenten diesen Effekt nicht zu haben scheint und Bedingungen, die zu wirklicher Quetschung des Eies führen könnten, wohl in den inneren weiblichen Genitalien kaum vorkommen. Infolge dieser Erwägung habe ich einigen Zweifel an der Berechtigung Roux', das von P. Eckardt beschriebene Hemitherium anterius auf eine Vernichtung zweier Furchungskugeln zu beziehen, zumal die Verwachsungen des Amnions mit dem Defektrand darauf hinweist, dass die Missbildung erst bei oder nach Anlage des Amnions entstanden ist. Sollte es hier nicht viel näher liegen, die Defektbildung auf eine sogen. intrauterine Amputation durch das Amnion zurückzuführen, da wir wissen, dass Amnionverwachsungen derartige Wirkungen ausüben können? In der That glaube ich, dass man den Amnionstrikturen und Verwachsungen, die schon von vielen anderen Autoren, so auch von Dareste gewürdigt wurden, zwar erst in viel späteren Stadien doch eine den Roux-Chabryschen Experimenten entsprechende Wirkung zuschreiben darf. Jene Verwachsungen, oder besser ausgedrückt, die Entzündungsvorgänge, die jene Verwachsungen einleiten, würden so weniger eine „Amputation" ausgebildeter Organe, als eine narbige Zerstörung des Anlagematerials verursachen. In ähnlicher Weise würden auch narbige Verwachsungen zwischen Embryonalteilen oder zwischen Doppelmissbildungen durch Zerstörung von Anlagematerial Defekte erzeugen. Auf diese Weise erklärte es sich auch, dass Postgenerationen, die bei den Experimenten Roux', Drieschs, Hertwigs, Endres u. a. eintraten, bei dieser Kategorie von Missbildungen fehlen. Einfache Verluste von Anlagematerial würden in Analogie mit diesen Versuchen nur Hypoplasieen der Organe erzeugen.

Stringentere Schlüsse als auf die Ätiologie der Missbildungen gestatten die teratologischen Experimente für die eigentliche Genese der Säugetiermissbildungen insofern, als die direkte Beobachtung bei verwandten Klassen doch nunmehr gewisse empirische Grundlagen für Anschauungen schuf, die als geistreiche Vermutungen schon längst diskutiert wurden. Hier ist in hervorragender Weise unsere Anschauung über die Entstehung der Doppelbildungen gefördert worden, indem die Folgen des Offenbleibens des Urmundes, dem bei den Amnioten eine Spaltbildung des Primitivstreifens entspricht, der Asyntaxia Roux, von Öllacher und Lereboullet von zahlreichen Autoren, besonders O. Hertwig, W. Roux und J. Kollmann eingehend verfolgt wurden. Nach der jetzt herrschenden Anschauung der Embryologie werden die Medullarwülste vom Urmundsrand nach vorn vorgeschoben, und bis zum Kopffortsatz, der an der Urmundslippe primär

einheitlich entsteht, d. h. bis zum queren Hirnwulst, geht die Medullarrinne aus einer Verwachsung der Urmundränder hervor. Das Ausbleiben des Urmundverschlusses kann also bis zum Hirn hin axiale Spaltungen der Embryonalanlage bedingen. Die verschiedenen Grade der Ergänzung durch Postgeneration können Verdoppelungen des Rückenmarks oder weitergehende Doppelbildungen, Mesodidymi und Katadidymi erzeugen.

Ebenso bietet aber die Übertragung der Versuchsresultate Chuns, O. Hertwigs, Drieschs, Wilsons, die die Trennung der Furchungskugeln betreffen, auf die Entstehung von Säugetierdoppelbildungen keine Schwierigkeit. Wir können voraussehen, dass sich auch in dieser Klasse nach Trennung von Furchungskugeln, sei es durch direkte Weiterentwickelung, sei es wie Chun oder Roux annehmen, durch ursprüngliche Halbbildung und nachträgliche (postgenerative) Ergänzung, mehrere Föten entwickeln.

Die Möglichkeit einer Doppelgastrulation, die sich in der Anlage zweier Primitivstreifen äussern würde, ist durch L. Gerlachs Versuche und Raubers Beobachtungen sichergestellt, aber sonst wenig verfolgt (E. Hoffmann). Bifurkation des Primitivstreifens, Anlage zweier Kopffortsätze würden als prinzipiell hierzu gehörende Unterarten zu betrachten sein, die für die Genese der Anadidymi herangezogen werden können. Wenn wir dazu noch die Möglichkeit einer Doppeleientwickelung nehmen, wären viererlei Entstehungsweisen der axialen Doppelbildungen anzuerkennen. Die Versuche Borns geben die Hinweise, wie zwischen primären Doppelbildungen wieder sekundäre Verwachsungen auftreten können.

Für die Genese von Bildungsdefekten geben wie schon erwähnt, die Versuche Roux' und Chabrys Aufklärungen, vorausgesetzt, dass ein ausreichendes Kausalmoment aufzufinden ist, welches das Ausbleiben der Postgeneration erklärt. Unter letzterer Beschränkung werden wir berechtigt sein, Aplasieen auf definitive Verluste von Anlagematerial, Hypoplasieen auf Verluste mit Postgeneration zurückzuführen. In gleicher Weise geben jene Versuche aber auch eine gewisse Grundlage für die alte Vermutung, dass Versprengungen von Bildungsmaterial Heterotopieen der Anlagen hervorrufen könnten, wie wir sie in Teratombildungen erkennen.

III. Allgemeine Folgerungen der entwickelungsmechanischen Experimente.

Ich glaube, eine Übersicht über die verwickelten, alle Teile der Biologie streifenden Streitfragen am besten geben zu können, wenn ich die Diskussion verfolge, die seit einigen Jahren zwischen W. Roux und O. Hertwig über dieses Kapitel geführt wird. Der oft scharf polemische

Charakter dieser Auseinandersetzungen hat zu einer Präcision der Fragestellungen geführt, die auch dem Fernerstehenden die Orientierung erleichtert, und übrigens auch die beste Grundlage einer künftigen Verständigung zwischen den Streitenden in sich trägt. Auch die meisten anderen in dem Arbeitsgebiet thätigen Forscher haben sich mehr oder weniger eingehend über ihre theoretische Stellungnahme geäussert, so besonders Pflüger, Born, Driesch, O. Schultze, D. Barfurth.

An vielen Stellen zeigt sich die Beziehung der vorliegenden Streitfragen zu allgemeinen zoologischen, die durch Weismann, Herbert Spencer, Nägeli, de Vries, E. Häckel und andere vertreten werden. Die nahe Verwandtschaft mit allen Interessen der normalen Entwickelung und Histiognese liegt auf der Hand und ist von dieser Seite her besonders von Bard, von Wiesner beleuchtet worden. Die Beziehungen zur allgemeinen Pathologie und besonders zur Geschwulstlehre sind von Hansemann gewürdigt worden.

Die Diskussion Roux' und Hertwigs knüpft wesentlich an die Erfolge der Operationen an Furchungskugeln an.

Roux fundamentale Versuche hatten ergeben, dass den Zerstörungen von Furchungskugeln ganz bestimmte qualitative Defekte der Entwickelungen entsprechen, die sich durch einen sekundären Vorgang, die Postgeneration, nachträglich ergänzen.

Hertwig sagt, dass sich auch aus einzelnen Furchungskugeln ganze, nur kleinere Embryonen entwickeln, und sieht somit den Defekt als einen lediglich quantitativen an.

Roux nimmt an, dass bei den Versuchen seiner Gegner die von ihm als Postgeneration bezeichnete Ergänzungsentwickelung nur frühzeitiger eingetreten und übersehen ist; Driesch und Hertwig führen das Ergebnis der Rouxschen Versuche auf die mechanische Störung, die das Liegenbleiben des verletzten Furchungskugel auf die sich entwickelnde ausübt, zurück.

Um die theoretischen Deduktionen beider Forscher zu verstehen, müssen wir vorausschicken, dass beide in ihrer Auffassung der Zelle und speziell der Eizelle im wesentlichen auf dem gleichen Standpunkt stehen, der spekulativ von Weismann, Nägeli, de Vries, Wiesner begründet und von R. Altmann zuerst ins Körperliche übersetzt wurde. Beide sehen die Zelle selbst als eine Kolonie von Elementarorganismen (Bionten Altmanns) an, die als Idioblasten im Zellkerne die Träger der erblicher Eigenschaften, als Plasome im Zellleib die Träger der Differenzierungen und funktionellen Anpassungen darstellen. Diese Bionten sind es, welche assimilieren, wachsen, sich vermehren, und deren vitale Thätig-

keit die Gesamtthätigkeit der Zelle bedingt, sie bilden die Individuen im Zellstaat, etwa in der Weise, wie man bisher die Zelle als das Individuum des Organismusstaates auffasste. Ein durchaus logischer Weiterschritt führt Roux dazu, diese Bionten weiter zu klassifizieren, und nach ihren vornehmlichsten Eigenschaften als Idioplassonten, Isoplassonten, Automerizonden und Autokineonten einzuteilen, und wahrscheinlich jedem Idioplassonten die Eigenschaft zuzuschreiben, nur Idioplassonten zu erzeugen u. s. w.

Die Abweichung meiner persönlichen Anschauung von dieser Richtung wird im folgenden zu oft zum Durchbruch kommen, als dass ich es vermeiden könnte, sie hier, obgleich das entschieden sehr weit abführt, ausdrücklich zu erklären. Der hier eingeschlagene Weg führt jeden, der bereit ist, alle Konsequenzen zu ziehen, zur Annahme eines mit einer besonderen Kraft begabten, d. h. lebenden Moleküls. Wer diesen Weg nicht mitmachen will, und das Leben in der spezifischen Anordnung und Wechselwirkung von nicht spezifischen Molekülen, die an und für sich den allgemeinen physikalischen Gesetzen der Erhaltung der Kraft unterliegen, sucht, hat nicht nötig, das Problem der vitalen Organisation von der Zelle zurückzuverlegen; er darf die Zelle als den letzten, empirisch und theoretisch notwendigen Elementarorganismus beibehalten. Für mich, denn ich bekenne mich zu dieser augenblicklich unmodernen Anschauung — sind die Bionten Elementar —, die unter der vitalen Energie der Zelle passiv vermehrt, vergrössert, und qualitativ bestimmt werden. Wir werden aber sehen, dass wir unter dieser Reservatio mentalis den weiteren Deduktionen der beiden Forscher ganz gut folgen können.

Roux steht in der Deutung seiner Versuche wesentlich auf dem Boden der Evolutionstheorie Weismanns. Das befruchtete Ei enthält nach ihm nicht nur das Material, sondern auch den Entwickelungsimpuls für die selbständige Entwickelung zum künftigen Organismus, den Idioplasson. Letzterer wird durch die Befruchtung aktiviert, dann durch die Furchung zuerst qualitativ ungleich zerlegt, derart, dass jede Furchungskugel nur das Material und den Idioplasson einer Körperhälfte enthält. Durch Fortsetzung dieses Vorganges sondert sich das Material bestimmter Keimbezirke und soweiter gelangen wir durch diesen Vorgang, den Roux als Selbstdifferenzierung bezeichnet, zu den einzelnen Organ- und Gewebsanlagen. Neben diesem „Idioplasson der direkten Entwickelung" enthält die Eizelle aber noch den Re- und Postgenerationsidioplasson; derselbe geht durch qualitativ gleiche Teilung auf die Tochterzellen über und bildet einen nur bei abnormen Bedingungen „indirekter Entwickelung" in Thätigkeit tretenden Faktor. In dritter Reihe endlich erkennt aber Roux auch durchaus die gegenseitige Einwirkung der Elemente des Organismus auf

einander, sowie die Einwirkung der Aussenwelt auf gewisse Entwickelungen an.

Hertwig ist im Hauptzuge Epigenetiker. Er geht von der Anschauung aus dass bei der Teilung der Zellen eine erbgleiche Zerlegung des Anlagematerials stattfindet, derart, dass jede Tochterzelle die wesentlich gleichen Eigenschaften wie die Eizelle besitzt. Die durch die Massenzunahme der Elemente bedingten Wechselbeziehungen, ihre Unterordnung in dem Haushalt des Ganzen, die Einflüsse der Aussenwelt, besonders die Ernährung bedingen die Ausbildung besonderer Merkmale und Organe der Zellen, ihre Differenzierung. Dabei erkennt Hertwig an, dass auch nach seinem Standpunkte die Anlagesubstanz jeder Organismenart eine spezifische hohe Organisation besitzen muss, um in der „ihrer Art entsprechenden Weise auf die sie betreffenden äussern und innern Reize reagieren zu können".

Wenn wir nunmehr zur Analyse dieser Anschauungen übergehen, so sehen wir, dass beide Autoren keine extremen Parteistellungen einnehmen, O. Hertwig ist so wenig eigentlicher Epigenetiker wie W. Roux starrer Evolutionist ist.

Eine eigentliche evolutionistische Anschauung, wie sie im vorigen Jahrhundert galt, ist nach Erkenntnis der cellularen Zusammensetzung des Organismus undenkbar geworden. Dass das Ei ein wirkliches Abbild des Organismus enthalte, wäre eine sehr überflüssige Spekulation, seitdem wir wissen, dass nicht die einzelnen Teile des Eies zu den Organen des Individuums auswachsen, sondern sich durch Elemente, die im ganzen dem Ei ähnlich sind, synthetisch aufbauen. Andererseits könnte, seitdem wir in die feine Organisation der Zelle und besonders der Keimzelle immer weiter eindringen, auch kein Epigenetiker die Vorstellung aufrecht erhalten, dass die Eizelle gewissermassen nur das Urchaos von Substanzen und Kräften enthält, aus dem die Entwickelung erst den Organismus erschafft. So sehen wir denn auch, dass Hertwig wie Roux dieselbe Anschauung über die Eizelle haben, der auch andere gern zustimmen werden, dass die Eigenschaften des Organismus in nuce auch der befruchteten Eizelle ganz spezifisch zukommen müssen, und an spezifisch gebaute Formelemente geknüpft sind. Wir werden auch — abgesehen von der Frage, ob diese Formelemente Bionten oder Elementarorgane sind — darin mit beiden Autoren übereinstimmen, dass die Elementareigenschaften in der spezifischen, d. h. der Art zukömmlichen Fähigkeit der Differenzierung, der Vermehrung, der Assimilation und der Bewegung bestehen müssen. Eine rein spekulative Differenz, die erst in Zusammenhang mit den weiteren Schlussfolgerungen der Autoren Bedeutung gewinnt, liegt aber schon darin, dass O. Hertwig den Elementarteilen der Zelle alle Elementareigen-

schaften zuschreibt, während Roux bereits in der Eizelle jede dieser Eigenschaften einer bestimmten Gruppe von Bionten überträgt.

Die erste wesentliche Verschiedenheit der beiderseitigen Anschauungen liegt darin, dass Roux die Fortentwickelung der Eizelle durch Selbstthätigkeit, O. Hertwig durch die Einwirkung der Aussenwelt vor sich gehen lässt.

Wir müssen hierzu nun zuerst kommentieren, dass Roux in einer seiner neueren Ausführungen (Über Mosaikarbeit und neuere Entwickelungshypothesen, Anat. Hefte 1893, S. 282) den von ihm angenommenen Begriff der „Selbstthätigkeit" ausdrücklich seiner metaphysischen Verdächtigkeit entkleidet.

Die Selbstthätigkeit der Entwickelung soll weder in sich selbst verursacht noch den Einwirkungen der Aussenwelt entzogen sein. Sie beruht ihrem Wesen nach in Wechselwirkungen, in gegenseitigen Beeinflussungen im Innern des Organismus. Es geht aus Roux' früheren Arbeiten zur Genüge hervor, dass er hierbei nicht nur die im Innern einer einzelnen Zelle statthabenden Wechselwirkungen, sondern auch den der Zellen untereinander, der korrelativen Wirkungen, hinreichend würdigt. Hertwig dagegen legt besonderes Gewicht auf die Einwirkungen der Aussenwelt und auf die korrelativen Wirkungen im Gegensatz zu den intracellularen Vorgängen. Soweit ich ihn verstehe, betrachtet er die Zelle nur als ein gegebenes, allerdings spezifisch organisiertes Material, auf welches Aussenwelt und korrelative Wirkungen formend, bewegend, nährend und teilend einwirken.

A. Selbstthätigkeit der Entwickelung oder Einwirkung von Korrelation und Aussenwelt?

Wenn wir nunmehr die Bedeutung der beiden Faktoren prüfen, die von Hertwig der Selbstthätigkeit der Entwickelung gegenübergestellt werden, so möchte ich zuerst die „Korrelationen" als gegensätzlichen Beweis ausschalten. Als Korrelationen bezeichnen wir Wechselbeziehungen zwischen Teilen desselben Organismus, also in lelzter Linie von Zellen zu Zellen desselben Organismus. Gesetzt den Fall, dass diese Zellen, entsprechend der Auffassung Roux' durch selbstthätige Entwickelung aus dem Ei hervorgegangen sind, so müssen auch ihre Wechselbeziehungen in den Kreis der selbstthätigen Entwickelungsvorgänge gerechnet werden. Es würde zu weit führen, diese These an einzelnen Beispielen zu erläutern. Eins möge für viele genügen. Es erscheint sehr verführerisch, ein Hauptagens für die bilateral symmetrische Ausbildung der beiden Furchungskugeln gerade in ihrer Nachbarschaft zu erblicken, in dem Druck, den

die eine auf die andere ausübt. Wir müssen aber bedenken, dass zwei aus einer Teilung hervorgehende Protozoenzellen sich von einander abschnüren und jede die Form der Mutterzelle annimmt; wo sie etwa symmetrische Stellungen annehmen, wie beim Gonococcus, bei der Sarcine erkennen wir darin eine selbstthätige, der Art zukömmliche Eigenschaft. Diese Symmetrie der Furchungszellen ist auch keine Anpassung an die Raumverhältnisse innerhalb einer engen Hülle, denn sie kommt den hüllenlosen Zellen des Vogeleies so gut zu wie den von enger Hülle umschlossenen Säugetiereiern. Diese erste Korrelation resultiert aus einer, den Furchungszellen als Metazoenzellen erbmässig zukommenden Eigenschaft und muss somit selbst als selbstthätiger Entwickelungsvorgang aufgefasst werden. Nicht anders haben wir die wichtigen, mechanischen Wechselbeziehungen zu verstehen, die bei der Massenzunahme der Embryonalanlage ihre gestaltende Wirkung äussern, wie durch His' schöne Untersuchungen in so ausgiebiger Weise erwiesen worden ist. Es ist danach einleuchtend, dass die Knickung des Medullarrohres an der Rautengrube kein selbstthätiger Vorgang, sondern das mechanische Resultat aus dem Wachstum und der geringsten Dickenausdehnung jener Stelle ist. Aber das Wachstum und die Dickenverhältnisse sind doch selber wieder nur als selbstthätige Entwickelungen erkennbar. Das gleiche gilt aber auch von den geheimnisvollen Wechselbeziehungen zwischen den verschiedensten Teilen des Organismus, die Hansemann als altruistische Korrelationen bezeichnet hat und die durch Erfahrung und Experiment ebenso sichergestellt, wie in ihrem Geschehen unserem Verständnis entrückt sind. Sie dokumentieren sich in einer Art der Abhängigkeit eine Organentwickelung in einer andern, die nicht in den Rahmen eines mechanischen Einflusses zu bringen ist. Derartige Verhältnisse bestehen zwischen Nervenzellen und Muskelzellen und besonders die Geschlechtsentwickelung bietet lehrreiche Beispiele. Das Sprossen des Bartes, die sagittale Vergrösserung des Kehlkopfes beim Menschen, zahlreiche Schmuck- und Verteidigungsorgane bei den Tieren treten mit der Pubertätsentwickelung der männlichen Geschlechtsdrüsen auf, sie unterbleiben, wenn diese durch abnorme Entwickelung oder durch Kastration in ihrer Funktion verhindert sind. Selbst die Differenzierung der männlichen Genitalien ist, wie ich andern Orts auseinandergesetzt habe, wahrscheinlich in der gleichen Abhängigkeit von der Umwandlung der indifferenten, dem weiblichen Typus nahestehenden Geschlechtsdrüsenanlage zum Hoden. Ich stelle mir vor, dass, wenn eine rechtzeitige Kastration eines männlichen Fötus ausführbar wäre, der Verschluss des Sinus urogenitalis, die Auswachsung des Penis ausbliebe und vermute, dass die Hypospadie und die Pseudothelie (wie ich den sogen. Pseudohermaphroditismus masculinus lieber bezeichnen möchte) Folgen einer ver-

späteten Entwickelung des Hodens darstellen könnten. Alles das würde allerdings darauf deuten, dass die Entwickelungen der äusseren männlichen Geschlechtsmerkmale keine selbstthätigen Entwickelungen sind, aber es verhindert nicht, dass wir das Vorhandensein jener altruistischen Korrelation als ein selbstthätiges Differenzierungsmittel des Organismus betrachten.

Ich möchte hier ferner auf eine Gruppe von Korrelationen hinweisen, die allerdings von Roux wie von Hertwig weniger berücksichtigt sind, aber doch wohl zu den anerkannten Formen gehören, und die man vielleicht antagonistische Korrelationen bezeichnen könnte. Sie haben dadurch einen etwas verständlicheren Charakter, als sie vielfach auch als kompensatorische Entwickelungen gedeutet werden können. Ich meine die Vorgänge, wo bei der Entwickelung eines Organes ein anderes, nicht in direktem Funktionszusammenhange stehendes atrophiert, bei Atrophie eines Organs ein anderes excessive Entwickelung eingeht. Gerade die Geschlechtsentwickelung bietet auch hierfür frappante Beispiele. Bei den Säugern bildet sich bei der männlichen Differenzierung die Brustdrüse zurück, obgleich sie in ähnlicher Weise angelegt wird wie beim Weibe. Man kann hier keine Atrophie durch Unthätigkeit annehmen, denn man braucht nicht vorauszusetzen, dass sich von vornherein die Säugetiermännchen aus Interesselosigkeit für ihre Nachkommen oder aus Zeitmangel geweigert haben sollten, sich bei dem Säugegeschäft zu beteiligen. Die interessantesten Beispiele geben hier die staatenbildenden Insekten, indem hier bei den Geschlechtstieren Arbeits- und Verteidigungsorgane verkümmern, Arbeiter und Soldaten dagegen die Geschlechtsorgane verlieren. Wir haben auf dieses Beispiel gleich zurückzukommen. Es ist unzweifelhaft, dass auch diese Vorgänge durch Selbstthätigkeit des Orgaaismus reguliert werden müssen, gleichviel ob hier Cirkulationsbedingungen oder nervöse Einflüsse oder die von Nägeli betonte „feine Fühlung der Elemente unter einander“ vermitteln.

Aber auch die interessanten, von Hertwig zusammengetragenen Beispiele von Einflüssen der Aussenwelt, die allerdings gegen die Selbstthätigkeit der organischen Differenzierung sprechen würden, bedürfen einer sorgfältigen Analyse. Dass die Aussenwelt sowohl durch direkte Eingriffe wie durch ungeeignete Ernährung, Atmung, Feuchtigkeit u. s. w. hemmend und zerstörend auf Teile der Organismen einwirken kann, ist keine Frage. Nach solchen Eingriffen können durch altruistische Korrelation Rückbildungen anderer Teile oder Vorgänge angeregt werden, die teils als Regenerationen, teils als Kompensationen, also als antagonistische Korrelationen immer selbstthätige Entwickelungen des Organismus darstellen.

Können aber durch Einwirkungen der Aussenwelt auch direkte Entwickelungen des Organismus hervorgerufen werden, wie es Hertwig,

Emmery, Herbert Spencer behaupten? Wenn in der That die Aussenwelt durch Sauerstoff, Feuchtigkeit, Nahrungsstoffe, Wärme und Licht formend, vergrössernd, bewegend, ja selbst nur erhaltend auf die Organismen einwirkt, ist der Begriff der Selbstthätigkeit widerlegt. Ich übergehe hier die zahlreichen Erfahrungen aus der Pflanzenphysiologie, die von O. Hertwig in diesem Sinne citiert werden. Mir scheint, dass sie sich auch in einfacher Weise dahin erklären, dass das physiologische oder hortikultorische Experiment hier von bekannten, der betreffenden Art innewohnenden Eigenschaften Gebrauch macht, um spezifische Reaktionen gegen den Eingriff hervorzurufen. Die Pflanze ist hier nicht das Material, welches die Aussenwelt bearbeitet, sondern die Aussenwelt giebt die Bedingungen, die die Pflanze in der ihr spezifischen Art benutzt oder bekämpft.

Die grösste Verführung für einen Trugschluss bietet in diesem Kapitel die Beurteilung des Einflusses der Ernährung. Selbstverständlich ist hier nicht die Rede von der internen Ernährung des Organismus, die zweifellos einen der wichtigsten Entwickelungsfaktoren bildet, aber ebenso zweifellos eine Selbstthätigkeit des Organismus manifestiert. Es handelt sich vielmehr hier um die äussere Nahrungszufuhr. Es erscheint auf den ersten Blick selbstverständlich, dass man durch vermehrte Nahrungszufuhr ebenso die Entwickelung des Organismus fördern kann, wie man sie sicher durch Nahrungsentziehung schädigt. Man hat aber hier zu beachten, dass diese Entwickelungsförderung nur so weit möglich ist, als die spezifische Organisation die selbstthätige Nahrungsaufnahme ermöglicht, und die Entwickelung auch bei reichlichster Nahrungszufuhr durch die der Art oder Varietät zukömmlichen Grenzen beschränkt ist. Die reichlichste Nahrung verwandelt keinen Mops in eine Dogge und keinen Poni in einen Percheron und das Resultat der Mästung ist vom Standpunkte des Anatomen und Physiologen im Gegensatz zu dem des Thierzüchters keine Entwickelung, sondern eine Degeneration.

Die obengenannten Forscher glauben nun den striktesten Beweis für den gestaltenden Einfluss der Nahrungszufuhr in der individuellen Züchtung, die die staatenbildenden Insekten besonders Bienen und Ameisen treiben, gefunden zu haben. Diese Wesen produzieren durch zielmässige Ernährung die teilweise äusserst abweichenden, gewissen Funktionen angepassten Individuen. Aber ich glaube, dass diese Beweisführung nicht einwandfrei ist. Zuerst ist unzweifelhaft, dass diese Züchtung nicht beliebige Formen, sondern nur einen ganz bestimmten, der Art eigentümlichen Formenkreis produzieren kann, also Formen, die sehr wohl selbst im Sinne Weismanns im Keimplasma determiniert sein können. Dieselben besitzen doch immer den Bauplan der Art, nur dass einige Organe atrophiert, andere ungewöhnlich entwickelt sind.

Der zweite Einwand wäre, dass keineswegs zur Zeit festgestellt ist, ob wirklich diese Züchtungen an jedem Individuum nach Belieben oder Bedürfnis vorgenommen werden können. Sehr wohl könnten die Tiere schon an bestimmten uns unsichtbaren Merkmalen unter den Larven die für die einzelnen Züchtungen geeigneten Individuen heraus erkennen. Besonders fragt es sich aber, ob den Tieren dann ihre Zucht in jedem Falle wunschgemäss gelingt, ob sie sich nicht oft irren und eine Larve mit Arbeiternahrung füttern, die dabei zu Grunde geht, weil sie nur Königinnennahrung verträgt, oder die nicht „einschlägt“, sondern nur unvollkommen die gewünschten Umwandlungen durchmacht. Das Vorkommen von zahlreichen Zwischenformen zwischen den einzelnen Kasten wird von Emmeriy, Spencer, Hertwig ausdrücklich zugegeben, es wird aber ohne einschlägiges Beweismaterial auf Ungleichheiten der Fütterung zurückgeführt. Solange hier keine positiven Beobachtungen vorliegen, ist aber die Deutung zulässig und sogar wahrscheinlich, dass abgesehen von den willkürlich regulierbaren Ernährungsunterschieden auch bei gleichen Ernährungsbedingungen die Individuen durch verschiedene Entwickelungen reagieren. In diesem Falle wäre bewiesen, dass auch hier die Nahrungszufuhr nicht eigentlich die Entwickelung des Organismus bestimmt, sondern nur die Bedingungen bietet, von denen der Organismus selbstthätig für seine Entwickelung Gebrauch macht.

Wahrscheinlich liegt der Vorgang aber noch viel einfacher. Wir dürfen annehmen, dass bei einer gewissen Normalnahrung das Geschlechtstier dieser Arten selbstthätig zur Entwickelung kommt, so bei den Bienen aus den unbefruchteten Eiern das Männchen, aus den befruchteten das das Weibchen. Das Züchtungsexperiment der Bienen besteht alsdann nur darin, dass sie durch Nahrungsentziehung die weibliche Geschlechtsentwickelung hemmen, durch antagonistische Korrelationen werden die übrigen Merkmale der Arbeiterinnen vom Organismus alsdann selbstthätig entwickelt. Ähnlich werden die Verhältnisse bei den Termiten liegen. Es ist hier zu bemerken, dass vielleicht nicht nur Nahrungsmangel, sondern auch Nahrungsüberfluss, Mästung, auf die Geschlechtsentwickelung hemmend wirken kann, wie namentlich Erfahrungen bei Pflanzen lehren. Wir hätten alsdann zwei Wege, die Bildung besonders differenzierter Kasten durch Entwickelungshemmungen der Geschlechtsorgane zu erklären, ohne auf direkte Beeinflussung der Entwickelung durch die Aussenwelt zurückgreifen zu müssen.

Es würde zuweit führen, an dieser Stelle den Nachweis zu führen, dass auch für die histologische Entwickelung und Differenzierung dasselbe gilt, wie für die Organentwickelung. Alle hier oft sehr verführerischen Thatsachen fügen sich bei sorgfältiger Analyse der Deutung, dass der Ein-

fluss der Aussenwelt der selbstthätigen Entwickelung der Elemente zusagende oder feindliche Bedingungen bieten kann; dass aber bisher keine Einwirkung der Aussenwelt bekannt ist, die direkt den Entwickelungsgang der Elemente progressiv zu beeinflussen vermag. Wir müssen uns klar machen, dass die von der Aussenwelt stammenden Reize, wie Wärme, Ernährung, Arbeitsaufgaben teilweise der Leistungsfähigkeit des Organismus adäquat sind und alsdann die normalen Funktionen auslösen; dann kann allerdings die Kumulation der Reize eine Entwickelungsförderung bedingen, aber nicht direkt, sondern eben durch die Häufigkeit der Funktion. Der Reiz wird alsdann, wie dies Roux in einer früheren Arbeit bezeichnete, ein Reiz der Funktion, also eine interne Angelegenheit des Organismus. Oder aber diese Reize sind qualitativ oder quantitativ der Leistungsfähigkeit nicht angepasst, gleichviel ob durch ein Zuviel oder Zuwenig. Dann bewirken sie Schädigungen des Organismus, die ihrerseits durch antagonistische Korrelation interne Reaktionen erzeugen. Hierher gehört in erster Linie die sogenannte „histologische Accommodation", soweit sie wirklich von der Aussenwelt beeinflusst wird, und nicht, wie weiter unten noch zu besprechen ist, als Anpassung an die „Funktion des Orts" ebenfalls ein rein selbstthätiger Entwickelungsvorgang ist. Wenn eine Schleimhaut, die bis dahin Cylinderepithel oder Übergangsepithel besass, nach Verlagerung an die Körperoberfläche mit Pflasterepithel bedeckt wird, so hat nicht die Atmosphäre jene Zellen in Plattenzellen verwandelt, sondern nach Zerstörung jener Zellen durch die Luft hat die Keimschicht des Epithels die Fähigkeit erlangt, die der Schädigung widerstehenden Pflasterzellen zu produzieren.

Ob pathologische Reize, z. B. Mikroorganismen, im stande sind, direkte Entwickelungen hervorzurufen, ist eine Frage, die man auf den ersten Blick bejahen möchte, bis man sich die Bedenken klar gemacht hat. Baumgarten bildet Tuberkelbacillen in mitotisch sich teilenden Zellen ab. Ich habe dies Verhalten in meinen Präparaten nicht gefunden, aber bezweifele nicht die Möglichkeit. Dieses Verhalten würde aber in erster Linie nur beweisen, dass der Tuberkelbacillus von so geringer oder langsamer lokaler Wirkung ist, dass er vorerst das Auftreten von Mitosen nicht hindert. Die Regel ist jedenfalls, dass die Mitosen nicht in den von Mikroben befallenen Zellen, sondern in deren Nachbarschaft auftreten. Das gleiche Verhalten gilt von den so produktiven Wucherungen, die das best bekannte Protozoon Coccidium oviforme erzeugt. Die Frage ist aber allerdings nicht spruchreif, ehe nicht Art, Lebensweise und Aufenthaltsort der Krankheitserreger der Syphilis, der Leukämie bekannt, und die Ätiologie der malignen Geschwülste weiter geklärt ist. Indes ist die Möglichkeit selbst im letzten Falle nicht von der Hand zu weisen, dass die Noxe

nicht eigentlich die wuchernden Elemente betrifft, sondern die Wucherung reaktiv oder kompensatorisch auf Schädigung anderer Elemente erfolgt.

Während wir also ablehnen können, dass empirische Beobachtung oder Experiment bisher Thatsachen für eine direkte progressive Beeinflussung der Entwickelung durch äussere Reize beibringen, glauben wir mit Roux gerade in der empirischen und experimentellen Pathologie und Teratologie die schlagendsten positiven Beweise für die selbstthätige Entwickelung des Organismus zu erkennen, besonders, wenn wir nicht nur direktes Wachstum, sondern auch korrelative Entwickelungen als Selbstthätigkeit registrieren können. In erster Linie betrachten wir die Resultate der entwickelungsmechanischen Experimente sowohl derjenigen Roux', wie auch derjenigen Hertwigs, die sich auf die Asyntaxia beziehen, als beweiskräftig. Die Ausbildung der Urmundsränder zu Medullarwülsten, auch wenn sie durch die Asyntaxia dem Einfluss der Gegenseite entzogen sind, kann doch nur so verstanden werden, dass trotz der äusseren Schädigungen die selbstthätige Entwickelung der Nervensystemanlage weiter funktioniert. Das Ausbleiben von Organentwickelungen an Stellen, wo Keimmaterial, sei es durch direkte Eingriffe, sei es durch Amnionverwachsungen, zerstört ist, kann nur so gedeutet werden, dass dieses Material die Entwickelungsfaktoren jener Organe enthielt.

Ähnliche Beispiele bietet die Pathologie. Die Verhornung der Epidermiszellen erfolgt in Kankroidsträngen und selbst in Metastasen, wo von einer histologischen Accommodation an ihre Inanspruchnahme zur Oberflächenbedeckung keine Rede mehr sein kann. Ebenso ordnen sich die Zellen von Drüsencarcinomen noch mitten in Krebsalveolen um Lumina; die Zellen der Rektumcarcinome sondern Schleim ab und dergl. Diese Beispiele, die zu anderen Beweisführungen öfters citiert werden, sind nicht anders zu deuten, als dass jenen Zellen auch unabhängig von der Anpassung an die „Funktion des Orts" die Entwickelungsrichtung erbmässig innewohnt. Noch anschaulichere Beispiele geben die Teratome und Dermoide innerer Organe, wo äussere Haut gebildet wird, die nie eine Oberfläche bedecken soll, und doch alle dieser Funktion zugehörige Organe, Haare, Talgdrüsen besitzt; wo Zähne entstehen, die nie kauen können, und doch in ihren Formen mit den normalen fast identisch sind. Gleichviel ob sie durch Keimversprengung oder durch rudimentäre Doppelbildungen dorthin gebracht sind, machen die Anlagen unter den abnormsten Bedingungen selbstthätig den ererbten Entwickelungsgang durch. Gerade diese Beispiele geben auch die Anknüpfung dieser Betrachtungen über die selbstthätige Entwickelung an das Gebiet der Teratologie und zeigen die Bedeutung derselben für das Verständnis der uns hier interessierenden Vorgänge.

Ich fasse das Ergebnis dieses Abschnittes dahin zusammen, dass ich nach den bisher vorliegenden Beobachtungen der Aussenwelt entweder eine den Bedürfnissen des Organismus entsprechende oder eine denselben feindliche Beschaffenheit zuschreiben kann. Den Beweis für eine direkte Entwickelungsanregung durch den Einfluss der Aussenwelt halte ich bisher nicht für erbracht. Aus diesem Grunde führe ich im Anschluss an Roux die gesamte progressive Entwickelung des Organismus auf Selbstthätigkeit zurück.

B. Auf welchem Wege erfolgt die Differenzierung der Gewebe?

Die zweite, zwischen Hertwig und Roux diskutierte Frage berührt die ältesten Streitpunkte der Cellularpathologie in besonders naher Weise, und verdient darum in diesem Werke eine ausführliche Behandlung. Kann aus den empirischen und experimentellen Beobachtungen geschlossen werden, dass eine grundlegende Verschiedenheit der Körperelemente bereits bei der Teilung der Furchungskugeln angelegt wird, und schreitet diese Verschiedenheit in der Weise fort, dass bei jedem Teilungsakt die zu vererbenden Eigenschaften ungleichmässig auf die Tochterzellen übertragen werden (Roux). Oder ererben die Tochterzellen stets die vollen Qualitäten der Mutterzelle, also in letzter Instanz der Eizelle, sodass die Ausbildung ihrer spezifischen Merkmale aus individuellen Umformungen ihrer Elementarteile hervorgeht (Hertwig)? Bezüglich beider Auffassungen sind gewichtige Beobachtungen und Gründe für und wider ins Feld geführt worden. Diejenige Roux' hat sich durch ihn selbst eine bedeutende Einschränkung gefallen lassen müssen. Es ist richtig, dass sich die ungleichen Differenzierungen der Zellen am besten durch eine bei ihrer Entstehung angelegte Verschiedenheit erklären würden. Damit wäre aber die Thatsache unvereinbar, dass bei Zerstörungen der eigentlich für eine Entwickelung bestimmten Zellen andere für sie eintreten, die statt jener die typische Entwickelung durchmachen, oder selbst nur, dass ein Substanzverlust durch Nachbarzellen geschlossen würde, kurzum die Phänomene der Postgeneration, wie Roux ersteren Vorgang benannt hat, und der Regeneration. Zur Erklärung diese Vorgänge nehmen Roux, Weismann und Hansemann noch die Existenz sogenannter Nebenplasmen an, die jene Vorgänge einleiten. Roux nennt diesen Faktor den Idioplasson der indirekten Entwickelung und schreibt ihm erbgleiche Teilung zu, während er dem Idioplasson der direkten Entwickelung die erbungleiche Teilung belässt. Da nun aber auch die Re- und Postgenerationskraft der Zellen in den späteren Abkömmlingen der Eizelle allmählich abnimmt, müsste auch der Idioplasson

der indirekten Entwickelung sich zeitweise erbungleich teilen. In der That hat namentlich Hansemann diese Idee weiter ausgeführt und ist zu der Anschauung gelangt, dass stufenweise eine solche erbungleiche Teilung erfolgt und die totipotente Regenerationskraft der Elemente mit der Zahl der Generationen, die sie von der Eizelle entfernt sind, abnimmt.

Diese Verwickelung der Vorstellungen vermeidet O. Hertwig, indem er die erbgleiche Teilung als gesetzmässig betrachtet. Wenn jede Körperzelle das ganze Idioplasma der Eizelle enthält, so macht allerdings die Erklärung der Regenerations- und Postgenerationskraft der Zellen keine Schwierigkeit. Es wird selbstverständlich, dass bei Pflanzen und niedern Tieren beliebige Teile das Ganze ersetzen können. Es ist aber nicht zu leugnen, dass die Theorie Hertwigs wieder einer andern Erscheinungsgruppe nicht völlig gerecht wird, die gerade bei den höheren Tieren, speziell den Säugetieren und in der Pathologie dieser eine hervorragende Rolle spielt, der Spezifizität der Gewebe. Trotz der nahen Verwandtschaft, die ja selbstverständlich den Körperzellen jedes Individuums von ihrer Stammmutter, der Eizelle, her innewohnt, sehen wir dieselben bekanntlich mit erstaunlicher Zähigkeit die im Laufe der Entwickelung erworbenen, den einzelnen Körpergeweben zukömmlichen Merkmale festhalten. Das äussert sich in erster Linie darin, dass unter normalen Verhältnissen die Keime jeder Gewebsart verhältnismässig früh erkennbar werden, und alsdann einen fest normierten Entwickelungsgang darin innehalten, dass sie nur Zellen bestimmter Art erzeugen. Wir sehen, wie es besonders durch Barfurths umfangreiche und sorgfältige Untersuchungen festgestellt ist, dass bei der Regeneration der Gewebe diese scharfe Sonderung ebenfalls streng aufrecht erhalten wird. Bei der Entzündung, bei der lange die spezifische Teilnahme der Gewebszellen in Frage gestellt wurde, sind allmählich alle Widersprüche verstummt. Die interessanten Beobachtungen Hansemanns über die Sondermerkmale der Kernteilungsfiguren der einzelnen Gewebsarten, auf die wir noch zurückkommen, sprechen in dem gleichen Sinne, dass sich die Gewebszellen in grundlegender Weise von dem Typus der andern und dem der Eizelle entfernt haben. Es entsteht dann also die Frage, ob diese Beobachtungen mit Hertwigs Theorie vereinbar sind; an welcher Stelle die Qualitäten der Eizellen sich ändern oder verloren gehen könnten, wenn das nicht durch Ungleichheiten bei der Teilung geschehen sollte?

Ich habe nun weiter auf einige Einzelheiten der beiderseitigen Beweisführung einzugehen. Auch abgesehen von dem mehrdeutigen Ausfall der Versuchsresultate verschiedener Forscher scheint mir in dieser Richtung Roux' Kritik seiner eigenen Versuche nicht ganz zwingend. Selbst wenn die beiden Furchungskugeln den Anlagen der beiden Körperhälften

entsprechen, ist die Symmetrie doch nicht als qualitative Ungleichheit aufzufassen; beide Furchungskugeln haben alsdann dasselbe Idioplasma wie die Eizelle, nur in quantitativer Verminderung, sie können dieselben Gewebe wie die Mutterzelle d. h. alle Gewebe aus sich entwickeln. Für die weiteren Teilungen, bei denen Roux die Sonderung der Entwickelungsqualitäten in vier Teile annimmt, wird dadurch schon die Wahrscheinlichkeit abgeschwächt, dass die Abgrenzung der Bezirke ungewiss wird. Vierteltcile der Organismen sind schon keine anatomischen oder histiologischen Begriffe mehr. Die Deutung, die Roux der schon oben erwähnten als Hemitherium anterius bezeichneten Missbildung giebt, nach der der Defekt der hinteren Körperhälfte auf Verlust zweier Furchungskugeln des Viererstadiums zurückgeführt werden könne, ist sicher unzutreffend. Die Verwachsungen des Amnion mit den Defekträndern beweisen, dass der Defekt erst nach Anlage des Amnion zu stande gekommen sein kann. Man kann ziemlich sicher annehmen, dass er durch Verwachsungen des Amnion wie die Mehrzahl angeborener Defekte veranlasst wurde und dabei ganze Gruppen von Organanlagen der Zerstörung anheimfielen.

Der schwerste Einwand gegen den Versuch, zwischen direkter und indirekter Entwickelung tief gehende Unterschiede zumachen, liegt aber offenbar in der Thatsache, dass es eine direkte Entwickelung im Sinne Roux' bei den wenigsten Tierspecies, vielleicht bei keiner giebt. Bei der Metamorphose der Larven niederer Tiere wird das Gewebsmaterial der Larve gewissermassen eingeschmolzen, um die Gewebsanlagen des nächsten Stadiums zu schaffen. Hier müsste demnach nur für die erste Larvenform der Haupt-Idioplasson funktionieren, und das definitive Individuum ganz aus Nebenplasmen entstehen. Ähnliche Umformungen betreffen aber auch den Säugetierfötus. Der Hauptidioplasson der Vorniere muss schon bei den secernierenden Drüsenzellen des Wolffschen Körpers verbraucht werden. Für die Nebenhodenepithelien bleiben höchstens noch Nebenplasmen übrig. Ebenso sind die Umformungen des Visceralskeletts nicht unter den Begriff einer direkten Entwickelung zu bringen. Besonders wäre aber die ganze Theorie nur dann zulässig, wenn die von Balfour, M. Nussbaum für niedere Tiere festgestellte direkte Abstammung der Genitalzellen von Furchungszellen eine ganz allgemeine Giltigkeit hätte. Für die Wirbeltiere ist aber nach zahlreichen Untersuchungen, die ich selbst bei den Säugetieren bestätigen kann, diese Auffassung mit Sicherheit abzulehnen. Die Genitalzellen differenzieren sich aus dem Keimepithel, welches bereits die Stadien des Entoderms und des Cölomepithels durchgemacht hat, ehe sich die ersten Ureier in ihm zeigen. Dieselben könnten also, wie Hansemann ausdrücklich hervorhebt, ihre Totipotenz nur Nebenplasmen verdanken. Dieselbe Erklärung wendet Roux unbedenklich auf pathologische

Verhältnisse an. Wenn in Roux' eigenen Versuchen nach Zerstörung einer Furchungszelle durch die andere ein fast vollständiger Ersatz geschaffen wird, und in den Versuchen Hertwigs und Drieschs nach Verlust einer Furchungskugel oder nach teilweiser Teilung einer Anlage, sobald kein mechanischer Widerstand es hindert, von der andern Seite her der Verlust völlig ergänzt wird, so müssen eben die Nebenplasmen ganz denselben Umfang und dieselbe Wichtigkeit, wie das Hauptplasma besitzen. Die angeblich erbungleich entstandene Tochterzelle ist also thatsächlich auch nach Roux durch ihre Nebenplasmen der Mutterzelle qualitativ gleich, und jede andere Deutung wird zur Spitzfindigkeit. Weiter möchte ich nur kurz darauf hinweisen, dass auch die Fälle, in denen erbungleiche Zellteilungen der direkten Beobachtung zugängig sein sollen, durchaus nicht ganz eindeutig sind. Wahrscheinlich handelt es sich hier stets entweder um unmittelbar vor der Teilung auftretende Differenzierung der Mutterzelle, wie bei der Reduktionsteilung der Geschlechtszellen oder um unmittelbar nach der Teilung auftretende Differenzierung einer Tochterzelle, wie bei der Bildung der Richtungskörperchen des Eies, der inäqualen Furchung der Orthonectiden und Dicyemiden. Selbst der bisher wohl einzig dastehende Vorgang, den v. Häcker bei der Teilung der centralen Furchungszelle des Cyclops brevicornis beschreibt, würde sich dieser Deutung allenfalls noch einfügen; hier erfolgt die Differenzierung der einen Tochterzelle, allerdings bereits im Stadium des Dyaster. Dass die asymmetrischen Kernteilungsfiguren, die Hansemann in malignen Tumoren beobachtete, überhaupt zur Entstehung lebensfähiger Zellen führen, ist keineswegs sicher gestellt.

Schliesslich habe ich noch eine Hypothese Hansemanns zu besprechen, die so bestechend ist, dass sie, wenn sie sich fruchtbar erwiese, allerdings allein eine wichtige Stütze der Roux schen Theorie bildete. In konsequenter Durchführung der Theorie der erbungleichen Teilung kommt Hansemann zu dem Schluss, dass die einer Zellart durch die Teilung entzogenen Plasmen sich notwendig bei einer anderen als Anagonisen vorfinden müssen, und dass zwischen diesen beiden sich ergänzenden Zellarten eine innigere Wechselbeziehung bestehen muss, die er als Altruismus bezeichnet. Die Vermehrung der einen Zellart muss zur Aufrechterhaltung des Antagonismus altruistische Hypertrophie der anderen, die Verminderung altruistische Atrophie bewirken, also umgekehrt wie die kompensatorische Hypertrophie, die nach Atrophie des korrespondierenden Organes erfolgt. Da ferner jede Zellart auf die Funktion des Antagonisten angewiesen ist, besteht eine Art von Altruismus zwischen jeder Zellart und allen übrigen Körperzellen. Der Altruismus soll so auch die Thatsache erklären, dass der völlige Verlust einer Zellart den Tod des Individuums zur Folge hat.

Man sieht, dass sich der genannte Autor hier an die Lösung des schwierigsten Problems der Biologie, der Korrelation und der — nennen wir es organipriven Folgezustände wagt, und durch den Altruismus zu einer neuen Theorie des physiologischen Todes gelangt. Leider muss ich gestehen, dass mich eine sorgfältige Prüfung seines Ideenganges und seiner Beispiele nicht zu einer Übereinstimmung mit ihm geführt hat. Die von mir schon an anderer Stelle besprochenen Erscheinungen der Korrelation, die uns so unerklärlich sind, dass wir jeden Strohhalm einer Deutung festhalten müssten, betreffen aber mit Vorliebe Zellarten, die in möglichst fernem genetischen Verhältnis stehen, und deren Antagonismus demnach auf erbungleiche Teilung einer Stammzelle am allerwenigsten zurückgeführt werden kann. Dies gilt z. B. für die Korrelation zwischen Gehirn und Nebenniere, die Hansemann citiert. Wenn wir auch, wie Hansemann hervorhebt, die Keimbahnen der Geschlechtszellen bei den wenigsten Tieren kennen, so können wir doch sicher sein, dass durch keine Keimbahn eine besondere Beziehung der männlichen Geschlechtszellen zu den Epidermiszellen des Kinns und der Lippen festgestellt werden wird, eine Beziehung, durch die das Sprossen der Barthaare als altruistisch in Hansemanns Sinne erschiene. Noch verfehlter ist die Citation der graviden Mammaentwickelung, die ebenfalls auf Altruismus der Geschlechtszellen bezogen wird. Die hier in Frage kommende Geschlechtszelle, das befruchtende Ei ist nicht mehr als sich entwickelnde Körperzelle, sondern als ein sekundär mit dem Körper der Mutter verwachsener Parasit zu betrachten, und kann zu keiner Körperzelle in genetisch begründetem Altruismus stehen. Die Spuren des Altruismus Hansemanns müssten sich am ersten zwischen den Geweben nachweisen lassen, die beobachtungsgemäss aus Spaltungen einer Anlage hervorgehen, zwischen Oberflächenepithel und Drüsen, zwischen Neuroglia und Ganglienzellen, zwischen Keimepithel und Geschlechtszellen. Und was lehren uns hier die Thatsachen? Eine ungeheure Gesetzlosigkeit, fast bei jedem derartigen Vorgang andere Verhältnisse und höchstens in einer kleinen Majorität von Fällen das Vorherrschen einer Beziehung, und zwar gerade derjenigen, die Hansemanns Altruismus entgegengesetzt ist, nämlich derjenigen der kompensatorischen Korrelation.

Ebensowenig scheinen mir die übrigens sehr vereinzelten Thatsachen der ausschliessenden Bedeutung einzelner Zellarten für den Gesamtorganismus, gerade durch genetischen Altruismus am besten erklärt. Dass der Organismus auf seine Organe angewiesen ist und deren Ausfälle tiefgreifende Störungen hervorrufen müssen, darf ja selbstverständlich erscheinen; dass aber der Defekt gewisser Organe mit uns unbekannten Funktionen umfangreiche Allgemeinstörungen bewirkt, würde nur dann für die altruistische Grundlage sprechen, wenn sich nachweisen liesse, dass der Defekt der

Zellen und nicht der Defekt der Funktion die Wirkung hervorbringe. Die Erfolge der Strumatherapie sprechen demnach gegen Hansemann, und ebenso spricht es gegen ihn, dass die organipriven Folgezustände keineswegs atrophischen Charakter besitzen. Dass nun aber zwischen den Geschlechtszellen und den andern Körpergeweben ein derartiger vital bedingender Altruismus besteht, wie Hansemann behauptet, ist ein zu handgreiflicher Irrtum, um einer längeren Widerlegung zu bedürfen. Die einzige Thatsache, die für ein solches Verhältnis angeführt werden kann, ist das Zugrundegehen von zahlreichen Pflanzen und Tieren nach vollendeter Zeugung, welches Hansemann durch den Verlust der Geschlechtszelle bedingt ansieht. Die unzähligen Pflanzenspecies vom Pilzmycel bis zum Eichbaum, die alljährlich oder öfter ihre Genitalzellen erzeugen und nach erfolgter Funktion abwerfen, das millionenfältig an männlichen und weiblichen Menschen und Tieren ausgeführte Experiment der Kastration, die kräftig entwickelten geschlechtslosen Personen der Insektenstaaten, durch deren Thätigkeit die Geschlechtstiere allein bestehen können, beweisen überwältigend die geringe vitale Bedeutung der Geschlechtszellen für das Individuum. So sehr ich sonst in meinen Auseinandersetzungen den massgebenden Einfluss der Geschlechtszellen für viele Entwickelungen hervorheben konnte, muss ich gerade in jener geringen individuell vitalen Bedeutung derselben den schlagendsten Beweis gegen Hansemanns Hypothese erblicken, und damit den auf erbungleicher Teilung begründeten intercellularen Antagonismus oder Altruismus in Abrede stellen.

Damit scheinen mir die zur Zeit für die erbungleiche Teilung anführbaren Gründe widerlegt, und wir treten auf den Boden der von Nägeli, de Vries, und in hervorragendster Weise von Hertwig vertretenen Anschauung der erbgleichen Entstehung der Zellen.

Auch die Gegner werden Hertwig das Zugeständnis machen dürfen, dass in der Entwickelung auch erbgleiche Teilungen vorkommen können; Hansemann thut dies ausdrücklich, und auch bei Roux finde ich nicht die Ansicht ausgesprochen. dass jede Teilung erbungleiche Produkte erzeugen muss. Sie werden ferner zugestehen dürfen, dass eine Zelle auch im Laufe ihres Daseins Differenzierungen annehmen kann, die bei ihrer Entstehung nicht erkennbar waren, vielleicht nicht einmal bestanden, ein Verhältnis, wie es als histologische Accommodation anerkannt wird. Weismann und Roux würden solchen Differenzierungen allerdings nicht die Erbfähigkeit zugestehen, da sie bei der Zellentstehung nicht durch ungleiche Verteilung des Idioplasmas angelegt waren. Hertwig selbst äussert sich nicht ganz bestimmt über diesen Punkt, aber man kann aus seinen Darlegungen allerdings entnehmen, dass er die Vererbung von Differenzierungs-

merkmalen überhaupt in Abrede stellt und die Neudifferenzierung jeder Tochterzelle postuliert.

Ein Zweifel darüber, ob die Differenzierungsmerkmale selbst vererbt werden können, ist nur darum möglich, weil, wie zahlreiche Autoren übereinstimmend angeben, im Moment der Teilung allerdings die meisten Differenzierungsmerkmale verloren gehen. Nichtsdestoweniger giebt es doch einige Ausnahmen von diesem Gesetz, auf die einiges Gewicht zu legen ist. Die Pigmentzellen behalten ihr Pigment während der Teilung, so dass Pigmentkörnchen der Mutterzelle direkt auf die Tochterzellen übergehen. Sich teilende Leberzellen verändern auch nur wenig ihren typischen Protoplasmabau. Am wichtigsten ist aber die sichergestellte Teilung hämoglobinhaltiger Zellen im Embryo und die pathologische Wiederholung dieses Vorgangs bei perniciöser Anämie. Dass aber auch die scheinbar ihrer Differenzierung beraubten Zellen während der Teilung ihre Spezifizität beibehalten, ist durch die schon erwähnten schönen Beobachtungen Hansemanns, die wohl jeder Untersucher bestätigen muss, bewiesen. Wenn sich auch vielleicht im einzelnen an der Typizität manches der angegebenen Merkmale kritisieren liesse, ist die Grundlage der Thatsache nicht zu bezweifeln, dass die Kernteilungen der einzelnen Gewebe ihre Sondermerkmale haben und also auch während der Teilung die Spezifizität der Zellart aufrecht erhalten bleibt.

Für die Vererbung von Merkmalen, die erst von der Mutterzelle erworben wurden, kenne ich allerdings nur ein Beispiel, und dieses ist auch noch nicht ganz durch die Beobachtung aufgeklärt, es sind die jetzt so viel diskutierten Reduktionsteilungen der Geschlechtszellen. Das eine scheint durch die besten darüber gemachten Untersuchungen doch nunmehr festgestellt, dass die wesentliche Rolle bei diesem Prozess den Veränderungen des Chromatins in der Mutterzelle, der Spermato- oder Ovogonie, zufällt, und von dieser durch die Teilungen auf die Tochterzellen übertragen wird.

Wenn sich nun aber erweisen oder wahrscheinlich machen liesse, dass die Differenzierung selbst solche Umgestaltungen des Idioplasmas zu bewirken vermag, dass die Vererbung der Differenzierungsmerkmale wenigstens im Anlagezustande auch auf dem Wege der erbgleichen Teilung erklärlich erschiene? Mir scheint, dass hiermit die Schwierigkeiten, die die Hertwigsche Theorie der Auffassung der Spezifizität bietet, mit einem aus dem Wege geräumt wären.

Die Vorstellungen, die sich Hertwig selbst im Einklang mit de Vries von den Veränderungen des Idioplasmas durch die Differenzierung gebildet hat, scheinen mir allerdings nicht ganz in dieser Hinsicht auszureichen.

Hertwig führt die Differenzierung auf die Entfaltung einzelner Anlagen des Idioplasmas und ein Latentwerden der andern zurück. Er erläutert diese Anschauung an einem Vergleich mit dem menschlichen Staate, dessen Individuen aus ursprünglich gleichen Keimen hervorgehen, dieselben bilden unter den ihnen zukommenden Lebensverhältnissen spezifische Anlagen aus und verrichten besondere Leistungen; aber sie behalten auch andere Anlagen in mehr oder minder schlummernden Zustande und können dieselben unter veränderten Lebensverhältnissen entfalten. Auch bei diesem Vergleich könnten schon einige empirische Bedenken geltend gemacht werden, ob denn in der That irgend welche Umstände vermögend wären, einen älteren Lastträger zum Gelehrten, einen gedienten Haudegen zum Kaufmann umzuziehen; aber diese Schwierigkeiten sind in dem Beispiel nicht ganz so augenfällig wie in der Anwendung auf unser Objekt, weil an den menschlichen Individuen die morphologischen Differenzierungen der Berufsklassen von den geistigen, thatsächlich labileren in den Hintergrund gedrängt werden. Mir scheint ein Vergleich der Gewebszellen mit dem Insektenstaat zutreffender. Wir sehen hier, dass aus gleich beschaffenen Eiern oder vielleicht noch aus gleichen Larven sich unter bestimmten Umständen die verschiedenartigsten Individuen entwickeln. Wir wissen auch, dass bis zu einem gewissen Entwickelungszustand durch Veränderung der Umstände die Arbeiterinlarve noch zur Königin umgezogen werden kann. Es ist aber ausgeschlossen, dass die entwickelte Arbeiterin noch Geschlechtstier werden oder die Königin noch Arbeits- und Vertheidigungswerkzeuge entwickeln kann. Dieses Verhältnis ist nun so zu verstehen, dass zwar anfangs beide Anlagen neben einander bestehen. Aber in dem Masse, wie die eine Anlage ihre spezielle Ausbildung erreicht, bildet sich die andere zurück und geht schliesslich zu Grunde. Andererseits ist die Umkehrung der Entwickelung, d. h. die Entfaltung der anfänglich latenten Anlage nur so lange möglich, als die anfänglich entfaltete Anlage rückbildungsfähig ist.

Wir wollen nun an dem entwickelungsgeschichtlichen Prozess den Gang der Gewebsdifferenzierungen zu verfolgen suchen. Für die Abkömmlinge der Eizelle dürfte eine Periode bestehen, wo sie die totipotente Entwickelungsfähigkeit, Teilbarkeit, Selbsternährung und Selbstbewegung von der Eizelle voll ererben. Diese Periode ist aber zweifellos mit dem Furchungsprozess abgeschlossen. Selbst schon hier kann allerdings bei der durch die Selbstthätigkeit der Zellen bewirkten Lagerung an einem der Eipole mit der nun eintretenden „Funktion des Ortes“ eine Ausbildung besonderer Merkmale (Grössenunterschiede) und Abnahme der Totipotenz verknüpft sein, die sich bei der Gastrula weiter manifestiert. Die Differenzierung der Ektodermzellen zum äusseren Keimblatt, zum animalem Organe der Gastrula erfolgt unter Verminderung ihrer Fähigkeit, selbst

Nahrung aufzunehmen und Nahrung aufnehmende Zellen zu produzieren. Die Differenzierung der Entodermzellen zum vegetativen Organ ist vorläufig eine viel weniger eingreifende, dieselben behalten viel länger die Merkmale der Furchungskugeln, aber mit ihrer Differenzierung zum Ernährungsorgan ist ihre Fähigkeit Nervenzellen zu bilden vielleicht schon völlig verloren gegangen. Erst nach Abspaltung des Mesodermes wird aber die Differenzierung der Entodermzellen manifest und mit der frühzeitigen Ausbildung der speziell der Assimilation der Nahrungsstoffe dienenden Zellmerkmale geht die Fähigkeit, andere Gewebe zu produzieren und teilweise die Selbstbewegung zurück. Von ersterer Eigenschaft bleibt dem Darmepithel bald nur noch die Drüsenbildung und die Selbstreproduktion übrig. Es ist hier nicht der Ort diesem Prozess in allen Einzelheiten nachzugehen, und die Kenntnis der Einzelheiten weist noch weite Lücken auf, diese Untersuchung halte ich für eine der wesentlichsten Aufgaben der histogenetischen Forschung. Überall aber wird uns die Thatsache entgegentreten, dass nicht das Alter, d. h. die Zahl der seit der Eizelle durchlaufenen Generationen, allein massgebend ist, sondern dass besonders die Ausbildung spezifischer Merkmale mit Verlust der allgemeinen Zelleigenschaften verknüpft ist. Der Gang dieser Verlustbildungen ist, soweit das bisher übersehen werden kann, jedenfalls nicht bei allen Gewebsentstehungen der gleiche. Im allgemeinen scheint zwar dabei in erster Linie die gewebsbildende Fähigkeit der Körperzelle einen Rückgang zu erleiden. Dies ist das Moment, welches bisher hauptsächlich für den Begriff der Gewebsspezifizität in Betracht genommen wurde. Aber man muss darauf achten, dass auch die andern Elementarorgane in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Selbstbewegung, die Selbsternährung der Zelle können eingeschränkt werden, und schliesslich geht in vielen Fällen auch die Selbstvermehrung verloren, wie bei den roten Blutkörperchen, den Knochen und Zahnzellen, den Oberflächenzellen der geschichteten Epithelien, wahrscheinlich auch bei den Ganglienzellen. Im allgemeinen können wir sagen, dass die Elementarorgane der Zelle um so weniger funktionieren, je höher die spezifische Organisation einer Zelle ausgebildet ist.

Dass dieses Gesetz auch umgekehrt gilt, lehrt Phylo- und Ontogenie, Physiologie und Pathologie. Die Zellen der Pflanzen und niederen Tiere haben fast totipotente Bildungsfähigkeit, die undifferenzierten Zellen des Embryo überragen die fein und zweckmässig organisierten Zellen des entwickelten Tieres an Selbständigkeit. Ein Teil der Gewebe, die im ausdifferenzierten Zustand die Teilungsfähigkeit verlieren, besitzt als Aushülfe für die in Frage gestellte Regeneration Keimzellen oder Keimlager, deren Elemente vermehrungsfähig, aber nicht vollkommen differenzirt sind. Solche Keimlager enthalten die Lymphknoten für die Lymphocyten; das Stratum cylindricum erfüllt dieselbe Funktion für die Epidermis, die Ausführungs-

gänge für manche Drüsen, die Lieberkühnschen Krypten vielleicht für das resorbierende Epithel des Darms, die Plasmazellen vielleicht für das Bindegewebe und andere Beispiele mehr. Endlich geht aber, wie schon erwähnt, selbst jede Zellteilung mit einem gewissen Verlust spezifischer Differenzierungsmerkmale einher und unter pathologischen Verhältnissen leitet sich jede Wucherung mit demselben Vorgang ein.

Wir haben die Fälle aus unserer Betrachtung auszuschliessen, in denen eine Art Lebensschwäche oder pathologische Einflüsse den Fortgang der Differenzierung hemmten oder der Verlust der spezifischen Merkmale das Symptom einer totalen Zelldegeneration ist; davon abgesehen aber ergeben unsere Erwägungen hier in ähnlicher Weise wie bei dem Insektenstaat die Vorstellung einer Art von Antagonismus sowohl zwischen der Vielseitigkeit der undifferenzierten Keimzellen und der Einseitigkeit hochorganisierter Gewebszellen, wie auch zwischen den einzelnen Differenzierungsmerkmalen. Ein einschneidender Unterschied zwischen den Insektenpersonen und den Gewebszellen besteht allerdings darin, dass erstere, soweit sie zeugungsfähig sind, wieder undifferenzierte Keime erzeugen, letztere aber, soweit sie sich vermehren, sich ähnliche Elemente hervorbringen. In dieser Beziehung zeigen eben die wichtigen Beobachtungen Hansemanns, dass die Gewebszellen auch während der Teilung keine Rückkehr zum Urzustand der Eizelle erleiden, sondern einen von dem der Eizelle und dem anderer Gewebe unterscheidbaren, spezifischen Charakter beibehalten. Kurzum, die Differenzierungen sind, indem sie das Idioplasma selbst modifizieren, erbfähig geworden. Diese Thatsachen müssen, meiner Meinung nach zu Erweiterungen und Modifikationen der Hertwigschen Theorie führen, die eine Art Kompromis mit der anderen Richtung bilden, und sich wie folgt formulieren lassen:

1. Die Gesamtmasse des Idioplasmas wird von der Eizelle auf ihre Abkömmlinge erbgleich übertragen.
2. Die Differenzierung spezifischer Merkmale erfolgt dadurch, dass eine Anlage des Idioplasmas sich auf Kosten der andern entwickelt, wobei letztere erst vermindert, dann verbraucht werden.
3. Der Differenzierungszustand der Mutterzelle wird durch die Teilung auf die Tochterzellen vererbt.

In diesen Sätzen hoffe ich auf Grund der Hertwigschen Hypothese einen, den Forderungen der Pathologie entsprechenden Ausdruck für die progressive Spezifizität der Gewebe gefunden zu haben. Gegenüber der Rouxschen Herleitung der Spezifität auf erbungleiche Teilung, scheint mir in dieser Auffassung eine einfachere und darum annehmbarere Formel für die re-

generative und postgenerative Potenz der Zellen zu liegen. Es wird sich anderwärts die Gelegenheit finden, die Brauchbarkeit meiner Auffassung für die Deutung einiger cellularpathologischer Probleme, besonders der Metaplasie und der Anaplasie weiter zu prüfen. Ich möchte hier nur andeuten, dass auch die potentielle Labilität jugendlicher Zellen, sowohl der neugebildeten, wie der embryonalen in jenen Thesen ihre Würdigung erhält. An dieser Stelle glaube ich meiner Aufgabe genügt zu haben, wenn es mir gelungen ist, auf den Einfluss hingewiesen zu haben, den die entwickelungsmechanische Auffassung auch auf die Pathologie auszuüben bestimmt ist.

IV.

ALLGEMEINE PATHOLOGIE DES STOFFWECHSELS.

1.

Pathologie der Autointoxikationen.

Von

Fr. Kraus (Graz) und **Gg. Honigmann** (Wiesbaden).

A. Ursachen der Autointoxikation.

Toxisch heissen bekanntlich alle krankhaften Veränderungen, welche im Organismus durch chemisch wirkende Agentien hervorgerufen werden. Die Giftwirkung äussert sich zunächst als abweichende Funktion der verschiedenen Organe, weiterhin führt sie zu Änderungen der chemischen Zusammensetzung des Zellinhaltes oder der Säftemasse des Körpers und bewirkt endlich selbst Zerstörung der molekularen Konstitution und der gröberen histioiden Struktur der geformten Elemente.

Ganz analog müssen sich auch die Folgen der Selbstvergiftung gestalten; ihre Abgrenzung ist nur aus pathogenetischen Gesichtspunkten gerechtfertigt. Von Autointoxikation darf man demgemäss zunächst dann sprechen, wenn giftig wirkende Verbindungen in gewissen Phasen des normalen oder des abweichenden Stoffwechsels im Organismus selbst entstehen, beziehungsweise sich anhäufen.

Entstehen lassen bestimmte Ernährungsstörungen dem Körper in der Norm fremde, direkt toxische Stoffe. Durch gewisse Grenzen überschreitende Anhäufung im Haushalte werden aber auch ganz adäquate Verbindungen, Substanzen, welche für die normale Zusammensetzung des Körpers von grosser Bedeutung sein können, und ebenso die typischen Endprodukte des normalen Stoffwechsels Ursache von Selbstvergiftung. Auch fortgesetzte

reichliche Verluste einzelner wichtiger Stoffe können eine geradezu toxisch wirksame Mischung der Säfte zurücklassen.

Von aussen eingeführte Gifte können nur in ihren Wirkungen zweiter Ordnung, als Ursachen gewisser Stoffwechselverschiebungen, hier in Betracht kommen. Dagegen stellt sich, allerdings gleichfalls mit bestimmten Einschränkungen, als ein wesentlicher Faktor für die Entstehung von Autointoxikationen die Infektion dar.

Dass die parasitären Mikroorganismen den infizierten Organismus gewisser Stoffe berauben, deren sie zur eigenen Ernährung bedürftig sind, und dass dieselben verschiedene direkt giftig wirkende, zum Teile auch bereits chemisch charakterisierbare Substanzen erzeugen, kann an einer den Selbstvergiftungen gewidmeten Stelle weitere Ausführung nicht beanspruchen. Die Vergiftung, welche in verschiedener Gestalt als typische Teilerscheinung der einzelnen Infekte sich einstellt, gehört vorwiegend in andere Gebiete. Vorläufig ist es ja auch noch nicht überall möglich, bestimmt abzugrenzen, wie viel von den vorliegenden Symptomen des fraglichen Krankheitsprozesses den einzelnen bekannten Bakteriengiften zugeschrieben werden müssen (man vgl. hierüber die einschlägigen Abschnitte aus der allgemeinen Mykopathologie in der 1. Abteilung dieses Werkes.)

Wohl aber ist an dieser Stelle die Grösse des Anteiles zu untersuchen, welche jene Bakterien, die im Normalzustand und unter pathologischen Verhältnissen unsere Körperhöhlen, vor allem den Darmtrakt bewohnen, und gegen die wir lokal immun geworden sind, an der Toxizität des Inhaltes dieser Höhlen, besonders also der Darmcontenta, besitzen. Auch sollte hinsichtlich aller Infekte wenigstens nicht ausser acht gelassen werden, inwieweit sich zur Vergiftung mit den direkten Bakterienprodukten, welche den auf nicht organisierten Nährböden erzeugten analog sind, die Autointoxikation durch die chemischen Trümmer der Gewebe und veränderten Sekrete hinzugesellt[1]).

---

1) Je nachdem man die Autointoxikationen verschieden systemisiert, wird auch das Verhältnis zwischen Infekt und Selbstvergiftung verschieden aufgefasst, beziehentlich umgrenzt werden. Derartige Systemisierungsversuche haben bisher v. Jaksch und Kobert unternommen. v. Jaksch unterscheidet zwischen Noso- und Autotoxikosen. Durch Invasion und Vermehrung der pathogenen Organismen werden im infizierten Körper Giftstoffe gebildet, und auf diese Weise entstehen in einer grossen Zahl von Infekten die schweren Erscheinungen. Als eine Unterabteilung dieser Nosotoxikosen werden Erkrankungen angeführt, bei welchen durch qualitative (quantitative) Abweichungen des Stoffwechsels ohne Intervention von Parasiten giftige Umsetzungsprodukte im Organismus sich anhäufen. Zu den Autotoxikosen dagegen wären solche Prozesse zu rechnen, bei denen in bestimmten Teilen des Körpers normale Substanzen mit toxischer Wirkung überreichlich entstehen. Kobert trennt die Retentionstoxikosen von den Nosotoxikosen. Letztere entstehen zunächst, wenn unter Mitwirkung von Mikroorganismen Nutritionsstörungen eintreten, welche trotz regelrechter Funktion der Eliminationsorgane keinen Ausgleich finden. Dann werden Vergiftungen hier einbezogen, die nach Eindringen der Krank-

Litteratur.

1. Kobert, Intoxikationen. Stuttgart 1893.
2. v. Jaksch, Wiener klin. Wochenschrift, 1890.

Einige Hauptzüge der Entwickelung unserer heutigen Vorstellungen über Autointoxikation.

Die Vorstellung, dass der Organismus in sich selbst Quellen der Vergiftung birgt, ist eine sehr alte in der klinischen Pathologie. Wenn z. B. bereits bei den Chemiatern zur Erklärung gewisser paroxystischer und auch bestimmter chronischer Dyskrasieen die Rede ist von „Fäulnis und Gährung des Blutes" aus dem Körper immanenten Ursachen, oder von sauren oder alkalischen „Schärfen", so enthält dies wohl schon den Kern einer Lehre der Autointoxikation.

Erst der modernen Epoche der Medizin aber blieb es vorbehalten, an Stelle vager Spekulationen hier thatsächliche Anhaltspunkte zu gewinnen. Die pathologische Auffassung der Urämie als Harnvergiftung, wie dieselbe schon seit Bright von englischen Ärzten vertreten wurde, hat wegen ihres anfänglich ganz hypothetischen Charakters und weil auch später ihre toxische Grundlage unserem Verständnis nur wenig vollkommen zugänglich wurde, die Lehre von den autogenetischen Dyskrasieen nicht so nachhaltig gefördert, als man denken sollte. Grundlegend jedoch für den prinzipiellen Standpunkt in einschlägigen Fragen sind Beobachtungen geworden, welche sich an die von Petters 1857 gemachte Entdeckung des Acetons in den Säften und im Blute bei Diabetes und anderen Krankheiten anschlossen. Nicht als ob man heute mehr die genannte Verbindung als alleinige Ursache des Coma diabeticorum und ähnlicher klinischer Symptomenbilder ansehen könnte: aber jene mit vollem Bewusstsein ihrer allgemeinen pathologischen Tragweite von den ersten Prager Entdeckern verwertete Thatsache hat die Anregung gegeben zu einer ganzen Reihe von exakten und konsequenten, weit über das ursprüngliche Gebiet hinausragenden Untersuchungen. Die Fortschritte der physiologischen Chemie haben diesen Arbeiten über das rein Kasuistische hinweggeholfen und ihnen eine bestimmte, fruchtbare Richtung gegeben. Die heutige Lehre von der Säureautointoxikation, deren grundlegende Thatsachen wir den Schulen Schmiede-

---

heitserreger durch deren toxisch wirksame Produkte, sowie durch abnorme Zerfallsprodukte der Zellbestandteile oder der Stoffwechselerzeugnisse des infizierten Organismus hervorgerufen werden. Die Konsequenz, mit welcher Behring die Auffassung vertritt, dass jedes materielle Agens, belebt oder unbelebt, als Infektionsstoff sich herausstellt, sofern dasselbe nur im stande ist, das typische Bild eines Infektes hervorzurufen, scheint allerdings geeignet, die Grenze zwischen den Begriffen „Infektion" und „Intoxikation" niederzureissen. Wenn aber auch auf diese Weise ein grosser Teil der allgemeinen Mykopathologie ins Bereich der Toxikologie gerät, sind doch die Infekte noch nicht ausschliesslich oder auch nur hauptsächlich Autointoxikationen! Es geht doch nicht gut an, Bakteriengifte, welche ebensogut auf nicht organisierten Nährböden wie im durchseuchten Organismus entstehen, den Ursachen der Selbstvergiftung anzureihen. Die ausschliesslich in Geweben und Säften des Tierkörpers erzeugbaren Giftstoffe sind aber vorläufig nicht abgrenzbar. Infekte und Retentionsautotoxikosen können trotz der Ausschliessung v. Jakschs und Koberts zu einander in Beziehung treten, Erysipel z. B. vermag bei Nephritikern Urämie auszulösen etc.

bergs und Naunyns verdanken, ist die Frucht dieser zielbewussten Vereinigung theoretischen und klinischen Forschens.

Wohl aus praktisch-klinischen Rücksichtem hat man eine Zeit lang die in pathologischer Hinsicht vielfach sehr komplexen Selbstvergiftungen mit den gewöhnlichen exkrementellen Stoffen zu sehr in den Vordergrund gestellt und die einschlägigen Probleme bisweilen aus einseitigen Gesichtspunkten betrachtet. Die sogenannten Exklusiv-Theorieen der Urämie sind ein entsprechender Beleg dafür. v. Voit hat hier zuerst einen Wandel geschaffen. Schmiedebergs Arbeiten über Harnstoffbildung, v. Schröders Untersuchungen über die Funktion der Leberzelle, Nenckis Entdeckungen über die Folgen der Eckschen Fistel haben auch hier neue weite Perspektiven eröffnet. Aber es bleibt das Verdienst Bouchards, vom rein klinisch-pathologischen Standpunkte die Notwendigkeit erwiesen zu haben, dass zunächst die toxische Wirkung der normalen exkrementellen Stoffe ganz allgemein experimentell geprüft werden muss. Nicht bloss das Studium der Urämie, auch das der vesikalen Autointoxikation und der intestinalen Formen der Selbstvergiftung musste dadurch neue Impulse erhalten.

Die Vergiftung durch im Organismus selbst entstandene Substanzen hat heutzutage eine unstreitig grosse theoretische Bedeutung erlangt. Wie weit hier die Anschauungen bisweilen gehen, sei ohne weitere kritische Betrachtungen beispielsweise dadurch illustriert, dass die Schule Petters den Abdominaltyphus, also eine ätiologisch und klinisch autonome Krankheit, in allen Stücken als vom Kranken selbst erzeugt angesehen und diese Autotyphisation als das Resultat der Folgen erklärt hat, welche durch Retention der Stoffwechselschlacken bei Überernährung hervorgerufen werden! Abgesehen von solchen Rückfällen in die legendenhafte Chemiatrie verfügt aber der durch die Bezeichnung „Autointoxikationen“ abgegrenzte Teil der Pathologie bereits über ein sehr ansehnliches Thatsachenmaterial, dessen Sichtung bei dem Vorherrschen der Pathogenie in den Bestrebungen der zeitgenössischen Medizin ein gewisses Interesse erhoffen darf.

Die Akte des Stoffwechsels, welche zur Autointoxikation Veranlassung geben können.

Die wichtigsten Stoffe des Tierkörpers sind Eiweiss, Fette, Kohlenhydrate, Wasser, Aschenbestandteile. Die chemischen Prozesse, deren Gesamtheit den Stoffwechsel darstellt, sind an den fortwährenden Umsatz dieser Verbindungen geknüpft. Eine Betrachtung der speziellen Formen der Autointoxikation, welche auf die Umsetzung jener einzelnen Verbindungen im tierischen Organismus sich aufbauen würde, erscheint jedoch kaum konsequent durchführbar. Viel zweckmässiger knüpfen wir hierbei an die Hauptakte des Stoffwechsels an. Erwägt man die Störungen des Stoffwandels aus den allgemeinsten Gesichtspunkten, so kann überhaupt:

1. die Zufuhr derjenigen Nährsubstanzen zu den Zellen beeinträchtigt werden, welche die vorstehend genannten Stoffe im Körper zum Ansatz

zu bringen, beziehungsweise ihre Verminderung daselbst zu verhüten geeignet sind;

2. die eigentliche Aufnahme der Nährstoffe in die Zellen selbst und ihre partielle Umsetzung (durch einfache, hydrolytische und oxydative Spaltung, durch Reduktionen und Synthesen), also die sogenannte Assimilation und Dissimilation gehemmt oder in falsche Richtung gebracht sein, und

3. die Expulsion der Stoffwechselprodukte aus den Organen und aus dem Organismus erschwert werden.

Im Wesen der Autointoxikation ist es gelegen, dass für ihr Entstehen vorwiegend die beiden letztangeführten Akte der Stoffbewegung in Betracht kommen. Jede beliebige Störung dieser zwei Akte kann aber unter die Gesichtspunkte der Lehre von der Selbstvergiftung fallen. Die Grenzen der Lehre von der Autointoxikation sind hiermit allerdings etwas weiter, als vielfach üblich ist, gesteckt, indem nicht bloss paroxysmale, vom letalen Ausgang gefolgte, schwerste nervöse Symptomenkomplexe einbezogen erscheinen.

B. Die Autotoxikosen des intermediären Stoffwechsels.

Ungezwungen lässt sich zunächst eine Reihe von Selbstvergiftungen als Gruppe der Autotoxikosen des intermediären Stoffwechsels heraus heben. Es handelt sich hier um Nutritionsstörungen bestimmtester Richtung: Die (partielle) Umsetzung der den Zellen einverleibten Nährstoffe, beziehungsweise des Zellleibes selbst, also die wesentlichen Vorgänge der Desassimilation sind im beschränkten Umfange gehemmt oder in falsche Wege gebracht.

Ganz allgemein betrachtet, stellen sich die Dissimilationsvorgänge im Organismus als eine Konkurrenz von Spaltungs- und Oxydationsprozessen dar. Hoch zusammengesetzte chemische Verbindungen werden entweder einfach ohne Hinzutreten eines Stoffes zerlegt, oder die Spaltung geschieht unter Aufnahme der Hydroxylgruppe oder von Sauerstoff. Weitaus in der Überzahl aller Fälle sind es somit nicht direkte Verbrennungen; die organischen Stoffe werden nicht unmittelbar in die terminalen kombustiven Produkte übergeführt, sondern dieser Übergang erfolgt durch bestimmte Zwischenstufen der regressiven Metamorphose. Die verschiedenen Mittelglieder des oxydativen Stoffwandels sind nun vielfach Verbindungen saurer Natur, und finden sich auch ganz regelmässig nach wechselnden Mengenverhältnissen in den Geweben, Gewebssäften und Exkreten. Art und Umfang der Verbrennungsprozesse im Organismus sind dabei durchaus nicht bloss durch die chemische Wirkung des Sauerstoffs bestimmt, es kommt vermutlich noch ein wesentlicher zweiter, aus der Organisation stammender Faktor hinzu. Schmiedeberg und Gautier suchen hinter diesem letzteren eine Anzahl von Enzymen (Histozyme). In jüngster Zeit ist gewissen „internen Sekretionen“ oder bestimmten Bestandteilen derselben (z. B. dem Spermin von

Poehl) eine ähnliche oxydationsbefördernde Rolle zugeschrieben worden. Es sind übrigens auch bereits exakte, viel verheissende Anfänge gemacht, die entsprechenden Stoffwechselvorgänge hinsichtlich des Ursprunges zu lokalisieren und die nähere Art ihres Geschehens zu erkennen. Sowohl wenn in den Geweben zu wenig Sauerstoff zur Verfügung steht, als auch, wenn pathologische (toxische) Histozyme in Aktion treten, oder wenn die normalen Enzyme wegfallen, müssen wir tiefgreifende Störungen der nutritiven Bewegung erwarten.

In beiden Fällen läuft das Endresultat auf die Anhäufung unverbrannten Materiales und ein Überwiegen der Spaltungen über die Oxydationen, d. i. auf Überschwemmung der Körpersäfte mit den (sauren) Spaltungsprodukten hinaus.

Wenn nun aber die klinische Beobachtung in einer Reihe vergleichbarer Fälle sonst leicht zersetzliches Material, wie z. B. bestimmte Karbonsäuren in den Körpersäften und Exkreten nachgewiesen hat, darf nicht gleich summarisch der kombustive Gesamtstoffwechsel in Rechnung gezogen werden. Die pathologische Untersuchung hat vielmehr solche klinische Ergebnisse immer zunächst als ganz spezielle, beschränkt ablaufende intermediäre Veränderungen des Chemismus anzusehen. Weiterhin muss sie festzustellen sich bemühen, inwiefern bei der vorliegenden Oxydationshemmung Sauerstoffmangel in den Geweben und pathologische Histozyme konkurrieren. Endlich ist noch, falls irgend möglich, die funktionelle Lokalisation zu versuchen; d. h. es ist zu ermitteln, welches Organ, bezw. welche Organe intervenieren oder welche organische Funktion (welches Histozym, inneres Sekret u. dgl.) ausfällt, damit die klinisch gegebene Autointoxikation resultiert.

Diese spezialisierende Auffassungsweise, welche wenigstens den dargelegten Vorzug klar definierbarer Aufgaben beanspruchen darf, stellt sich der älteren Vorstellung einer einheitlichen und einförmigen, stets die gesamte Nutrition umfassenden „Retardation des Stoffwechsels" entgegen. Letztere, von Beneke herrührende und seither vielfach, besonders von Bouchard missbrauchte Bezeichnung geht davon aus, dass der gesunde Organismus in gegebener Zeit eine bestimmte Menge organischer Stoffe vollständig umzusetzen und nach einer Reihe von digestiven und nutritiven Halteorten die terminalen Produkte auch zu eliminieren vermöge. Wenn in derselben Zeit der Körper nur eine geringere Quantität von Stoffen vollständig verbrennen kann, oder wenn er die normale Menge nur bis zu intermediären Stufen oxydiert, die letzteren in seinen Gewebssäften führt und sie auch den Exkretionsorganen an Stelle von Endprodukten oder überreichlich neben solchen übergiebt, sollen sich für den Gesamtstoffwechsel eine ganze Reihe zusammengehörig gedachter Konsequenzen ergeben: es sinkt dann die Alkaleszenz der Gewebe und Säfte wegen der sich anhäufenden organischen Säuren, es tritt reichliche Harnsäure in den Urin und die Urate präzipitieren leicht im Körper, ebenso erscheint Oxalsäure. Die innerste Konstitution der Gewebe wird geschädigt infolge der Bindung der Mineralstoffe, welch' letztere das Gerüst der

Formelemente darstellen; gewisse Strukturen, wie z. B. die Knochen, erscheinen speziell gefährdet.

Die an sich bei richtiger Begrenzung ihres Umfanges ganz brauchbare Vorstellung einer „Stoffwechselretardation" ist zunächst einer zu weit gehenden Generalisierung für die Interpretation zahlreicher komplizierter pathologischer Prozesse verfallen. Die Säuredyskrasien hat man, selbst wo nur ganz vage klinische Kriterien vorlagen, kurzweg unter die, wie ersichtlich, sehr allgemeine Bezeichnung der retardirten Nutrition subsumiert und dann den scheinbar gewonnenen symptomatischen Vergleichspunkt zum Punctum saliens im Bilde sonst geradezu auseinanderstrebender Krankheiten (Rachitis, Osteomalacie, senile Osteoporose, Gicht, Oxalämie, Diabetes, Fettleibigkeit) gemacht. Ferner wurden gewisse Abweichungen in den Ausscheidungsprodukten, z. B. vermehrte Harnsäure-Exkretion, und bestimmte in den Geweben sich vollziehende Änderungen, wie verminderte Alkalescenz, Auftreten von organischen Säuren in den Säften, Gewebsverfettungen u. s. w., mit Unrecht ausschliesslich auf ein und dasselbe ursächliche Moment, nämlich auf unzureichende Versorgung der Zellen mit Sauerstoff bezogen und die Leistung der Histozyme (internen Sekrete) nicht genügend berücksichtigt. Während auf diese Art die „verminderte Oxydationsgrösse" ein Schlagwort wurde, hat die Erfahrung gelehrt, dass unter klinisch in Betracht kommenden Verhältnissen thatsächlich eine sehr weitgehende Unabhängigkeit der Summe der Verbrennungsprozesse von der Grösse des jeweiligen Sauerstoffvorrates besteht, und dass diese Summe auch innerhalb weiter Grenzen unabhängig ist von der Grösse des krankhafterweise unzersetzt aus der Ökonomie eliminirten Materiales. Erhebliche quantitative Abweichungen des kombustiven Gesamtstoffwechsels bedeuten, sobald sie realisiert sind, äusserst schwere, meist paroxysmal verlaufende Störungen, welche mit einer längeren Fortdauer des Lebens schwer verträglich sind.

Litteratur.

1. Bouchard, Leçons sur les maladies par ralentissement de la nutrition. Paris 1890.
2. Schmiedeberg, Archiv für exp. Pathol., 14. Bd. S. 382.
3. Poehl, Zeitschrift für klin. Medicin, 26. Bd. S. 135.
4. Kraus, F., Über den Einfluss von Krankheiten, bes. von anämischen Zuständen auf den respiratorischen Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XXII. H. 6.

Der „Säurestoffwechsel".

Verbindungen saurer Natur resultieren im Organismus aus dem Stoffwechsel der Eiweisskörper, der Kohlenhydrate und Fette, und addieren sich zu den von aussen dem Körper zugeführten Säuren. Die physiologische und pathologische Bedeutung der verschiedenen entstehenden sauren Verbindungen ist natürlich eine sehr ungleiche. Sie hängt von der Herkunft und Natur, speziell auch von der eventuellen spezifisch toxischen Wirkung der einzelnen Verbindung, sowie von der produzierten Menge derselben ab.

Mit Rücksicht auf das beträchtliche Quantum von Kohlensäure, welches ein nüchterner muskelruhiger Erwachsener pro die in Gasform durch die Lungen ausscheidet (etwa 800 g), nimmt diese Säure eine quantitativ so vorherrschende Stellung ein, dass die Menge, in der sie produziert wird, als ungefähres Mass des kombustiven Gesamtstoffwechsels dienen kann. Die innerhalb 24 Stunden vom gesunden Menschen ausgeschiedene Harnstoffmenge lässt ferner berechnen, dass der Organismus in der gleichen Zeit etwa 30 g Karbaminsäure erzeugt hat, deren Ammonsalz allerdings (sofort) in die ersterwähnte indifferente Verbindung überführt wurde. In demselben Zeitraum führt endlich noch der Harn einen Säureüberschuss aus dem Körper ab, der ungefähr 5 g Na(HO) äquivalent ist.

Von einer gewissen Seite her betrachtet, stellt sich also der gesamte tierische Stoffwandel als Säurestoffwechsel dar, dessen imponierende absolute Grösse schon von vornherein eine Vorstellung davon giebt, dass Unterbrechungen desselben unter Umständen schwere Störungen herbeizuführen imstande sind. Bei der Verbrennung der hochkonstituierten Karbonsäuren resultiert schliesslich die zweibasische Kohlensäure, welche erheblich mehr Basis zu binden imstande wäre, als z. B. das Quantum Stearinsäure, von welchem sie herstammt. Für den Organismus folgt jedoch kein Übelstand daraus, weil die Kohlensäure durch Vermittlung einer bestimmten Drüse, nämlich der Lungen, beständig als solche aus dem Blute entweicht, und dadurch die in Anspruch genommenen Basen immer wieder anderweitig verfügbar werden. Die höher konstituierten sauren Verbrennungsprodukte gefährden die Basen weit stärker und sind teilweise auch viel giftiger.

C. Säureautointoxikation.

A priori steht Selbstvergiftung des Organismus mit Säuren unter zwei allgemeinen Bedingungen zu erwarten:

1. Ist die vollständige Behinderung oder wesentliche Hemmung der Elimination gewisser, auch aus dem normalen Stoffwandel resultierender Säuren geeignet, Autointoxikation herbeizuführen. Abgesehen von der gestörten Kohlensäureausscheidung durch die Lungen hat sich aber thatsächlich die beeinträchtigte Exkretion saurer Verbindungen durch Haut, Darm und Nieren von relativ geringer pathologischer Bedeutung herausgestellt.

2. Droht Vergiftung, wenn saure Zwischenstoffwechselprodukte abnorm reichlich gebildet werden, beziehungsweise wenn allmählich zunehmend oder plötzlich die weitere oxydative Umsetzung bestimmter solcher saurer Verbindungen verlang-

samt wird. Nach dieser Richtung werden wir uns zu beschäftigen haben mit der Fleischmilchsäure, der Oxybutter- und Acetylessigsäure, der Karbaminsäure, den Fettsäuren, der Oxalsäure, der Harnsäure, den aromatischen Oxysäuren, der Schwefel- und Phosphorsäure.

Für den Begriff der Säureintoxikation kommt vor allem natürlich jene Giftwirkung der Säuren in Betracht, die ihnen vermöge ihres allgemeinen chemischen Charakters eigen ist. Hinsichtlich der organischen Säuren ist jedoch auf die Individualität schon insofern Rücksicht zu nehmen, als nicht alle diese Säuren im tierischen Organismus gleich gut oxydiert und damit unschädlich gemacht werden können. Ein sehr bemerkenswerter Gegensatz besteht nach dieser Richtung beispielsweise zwischen Essig- und ähnlichen Fettsäuren einerseits und Milch- und Oxalsäure andererseits. Endlich wird ebenso die der einzelnen Säure spezifisch zukommende toxische Wirksamkeit, welche in vergleichbarem Masse auch ihren Salzen eigentümlich ist, bisweilen ausschlaggebend in Betracht kommen. Ich führe als Beispiel die Karbaminsäureautointoxikation an; ebenso wird hier wiederholt an die ältere klinische Lehre der „Säuredyskrasien" angeknüpft werden müssen.

Die in abnorm reichlicher Menge im Organismus vorhandenen sauren Verbindungen können sich entweder in allen Gewebssäften verbreiten oder sich ausschliesslich (vorwiegend) in einem bestimmten Organ (Organsystem) anhäufen. Im zweiterwähnten Falle sind auch die toxischen Wirkungen meist mehr lokale, und die wenigen einschlägigen Beispiele, welche uns die klinische Beobachtung nachweist, haben eine dementsprechend geringere Bedeutung. Im ersteren Fall dagegen kommt es, sobald gewisse Schutzvorkehrungen des Organismus unzulänglich werden, zur Bindung, und in weiterer Folge durch Intervention der secernierenden Gewebe zur wirklichen Entziehung der fixen Alkalien.

Physiologische Bedeutung der Alkalien.

Sowohl die Entziehung als die Bindung des Alkalivorrates ist jedoch geeignet, schwere Folgen nach sich zu ziehen. Die Knochen ausgenommen, enthält zwar der Körper überhaupt bloss etwa ein Prozent Aschenbestandteile. Eine ganze Reihe physiologischer und chemischer Thatsachen lässt aber beurteilen, wie grosse Bedeutung der mehr oder weniger vollständige Verlust dieser Mineralstoffe, unter welchen die Alkalien (und alkalischen Erden) den ersten Platz einnehmen, erlangen kann.

1. Die Mineralstoffe sind primäre Zellbestandteile. Das Eiweiss, das wichtigste Molekül des Protoplasmas, findet sich in letzterem stets vergesellschaftet mit Salzen alkalischer Basis, besonders mit Kalium-, aber auch mit Calcium- und Magnesiumphosphat. Mehrere Eiweisskörper, die Globuline der Gewebssäfte, werden

durch die Alkalien in gelöstem Zustande erhalten. Der Vorrat des Organismus an Kalisalzen ist typisch auf die Zellen, die Natriumverbindungen in den Säften aufgeteilt. Auch noch in anderer Weise erscheint der Tierkörper in zwei Teile gesondert. Die geformten Elemente enthalten alkalische Basen und Phosphorsäure in einem solchen Verhältnis, dass, beide mit einander verbunden gedacht, die Säure überwiegt; in der Säftemasse (Blutplasma, Lymphe) waltet dagegen das Alkali vor. Aus dem Gastrointestinaltrakt werden die Alkalien sehr vollkommen resorbiert und ebenso vollkommen wieder durch die Nieren ausgeschieden; nur eine relativ geringe Aufspeicherung über die Norm kann im Organismus stattfinden. Das hinsichtlich der Alkalien besonders strenge Gesetz der konstanten Zusammensetzung der Säfte beherrscht — wir nehmen in unserer Nahrung gewöhnlich einen Überschuss an mineralischen Stoffen auf — die Auswahl schon bei der Assimilation derselben und regelt ebenso ihre Ausscheidung bei verminderter Zufuhr. Kaliarme Nahrung ändert nicht die typische Zusammensetzung der Blutasche des Pflanzenfressers. Ebensowenig kann man, wie zu erwarten stände, Kaninchen durch anhaltende reichliche Kalizufuhr grössere Quantitäten von Natrium entziehen. Mit dem secernierten Harn wird nur ein verhältnismässig kleiner Teil der Alkalichloride und Phosphate aus dem Körper geführt. Bei Inanition und im Salzhunger sinkt der Gehalt des Urins an Mineralbestandteilen bald auf relativ geringe Mengen herab.

2. Für die Diffusionen zwischen Blut- und Gewebsflüssigkeiten kommen das Natriumchlorid und wohl auch die übrigen Salze wesentlich in Betracht. Bei den Quellungsvorgängen in den geformten Gewebsbestandteilen werden die typisch verteilten Alkalisalze mit den Ausschlag geben. Die Mineralstoffe sind somit ein wichtiger Faktor in der Physiologie der Aggregatzustände, bezw. der Lymphbildung. Aber auch als Material für die Bereitung von Sekreten kommen dieselben in Betracht; das Natriumchlorid für den Magensaft, die Alkalikarbonate für Darm- und Pankreassaft. Die ausnehmende Leichtigkeit, mit welcher das Blut die feinsten Gefässe durchschreitet, ist der geringen Durchlässigkeit der Wände derselben für alkalische Flüssigkeiten zuzuschreiben. Den Nahrungsstoffen, in welchen Verhältnissen sie sonst auch gemengt sein mögen, geht ohne Mitwirkung der Salze die Verdaulichkeit (Resorption, Assimilation) ab. Bei den sogenannten plastischen Prozessen erscheinen gleichfalls die Aschenbestandteile unentbehrlich. Bei einem erzielten Ansatz von Fleisch am Körper fehlt in den Exkreten die jenem Ansatz entsprechende Aschenmenge, Stickstoff und Phosphorsäure in den Ausscheidungen fallen und steigen bei Ansatz und Abgabe von Fleisch. Ferner ist den Alkalien auch eine wesentliche Rolle unter den Bedingungen für die Fähigkeit der Gewebsatmung und der oxydativen Stoffzerlegung in den tierischen Zellen zu vindizieren. Wie sich bei Mangel an Mineralstoffen in den Geweben die Paarungen, Spaltungen und Reduktionen abweichend gestalten, darüber fehlen bisher noch spezielle Erfahrungen. Endlich binden die Alkalikarbonate sowohl die mit der Nahrung aufgenommenen, als die aus dem Stoffwechsel in den Zellen zufliessenden Säuren. Die chemische Wirkung zwischen Säuren und Alkalien kommt einerseits in Rechnung als die treibende Kraft, welche den

sauren Speisebrei dem alkalischen Blute einverleiben hilft. Andererseits führt dieselbe chemische Wirkung die sauren End- und Zwischenprodukte des Stoffumsatzes aus den verschiedenen Organen, in welchen dauernd die Säuren vorwalten, in den Kreislauf und überantwortet sie der Elimination.

Hinsichtlich der speziellen Bedeutung der alkalischen Erden im Organismus, abgesehen von dem Beitrage der Karbonate und Phosphate derselben zur Alkalescenz von Geweben und Säften, wäre nur folgendes kurz anzuführen. Sowohl in den geformten Gebilden, als in der Säftemasse stehen die Phosphate des Kalkes und der Magnesia in naher Verbindung mit den organischen Stoffen (Eiweisskörpern). Die weitaus grössten Mengen der genannten beiden Verbindungen finden sich in den Knochen abgelagert. Das Skelet ist es auch, welches am allermeisten den Schaden einer abnormen Kalkbewegung im Organismus zu tragen hat. Inwiefern die wesentliche Rolle, welche die Kalksalze bei der Blutgerinnung spielen, für die Autointoxikation speziell in Betracht kommt, ist nicht leicht zu entscheiden.

Litteratur.

1. v. Liebig, Chemische Briefe. 1865. S. 289.
2. v. Voit, Handbuch d. Physiologie des Gesamtstoffwechsels. 1881. S. 351.
3. Stadelmann, Über den Einfluss der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. 1890.
4. Landsteiner, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 16. S. 13.
5. Chvostek, F., Centralblatt für klinische Medizin. 1893. Nr. 16.

a) Chemismus der experimentellen Säurevergiftung.

Unser heutiges Urteil über Vorhandensein und Intensität von Autointoxikationen mit Säuren ist, soweit es sich um Alkalibindung handelt, hauptsächlich auf Grund experimenteller Untersuchungen gewonnen. Bei diesen letzteren wurden entweder durch längere Zeit Versuchstieren künstlich salzarm gemachte Nährstoffe gereicht, oder man steigerte — meist sehr rasch — die Säurezufuhr zum Blute vom Verdauungstraktus her durch direkte Vergiftung der Tiere mit Mineralsäuren.

Bei Entziehung der Mineralbestandteile der Nahrung gehen die Prozesse des Stoffwechsels erwachsener Tiere, Zerfall und Umsetzungen im Körper, bis zum Tode anscheinend in ähnlicher Weise vor sich, wie während einer die Aschenbestandteile in normaler Menge zuführenden Ernährung. Die Ausscheidung von Mineralstoffen dauert im Salzhunger, wenn auch noch so erheblich verringert, fort, und so kommt allmählich doch eine Veränderung der Aschenbestandteile des Organismus zu stande.

Die Erfahrung lehrt nun, dass der letztere selbst eine solche relativ geringe Abnahme der Mineralstoffe nicht erträgt. Beim Hunde zeigen sich zunächst Störungen der nervösen Centralorgane, Ermüdung, dann bis zu Lähmung sich steigernde Muskelschwäche, Tremor, Sehstörung, Stumpfsinn. Auch tritt eine Behinderung des Überführens der Nahrungstoffe in resorbierbare Modifikationen ein, wodurch alsbald der Ersatz des zerfallenden Körpermateriales unmöglich gemacht wird. In-

folgedessen leben auch mit ausgelaugtem Fleisch und Fett gefütterte Hunde nicht länger als völlig hungernde.

Die Ursache dieser angeführten schweren Erscheinungen ist wenigstens zum Teil in (allmählich entwickelter) Säureautointoxikation zu suchen.

Bei der oxydativen Umsetzung des Nahrungseiweisses geht der Schwefel desselben in Schwefelsäure über, welche unter normalen Bedingungen leicht durch die basischen Salze der Nährstoffe gebunden wird. Bei Ernährung mit salzfreien Speisen entzieht dagegen die entstehende Schwefelsäure den Gewebszellen basische Bestandteile. Die vorstehende, von Bunge herrührende Erklärung der Erscheinungen des Salzhüngers ist bisher allerdings nur durch folgendes gestützt:

Füttert man Mäuse mit aschenfreier Nahrung, so gehen alle vor dem einundzwanzigsten Tage zu Grunde, fügt man der Nahrung bloss Natriumchlorid zu, so leben sie auch nicht länger.

Giebt man aber so viel Soda mit den aschenarmen Nährstoffen, dass auf je ein Äquivalent Schwefel im verabreichten Eiweiss ein Äquivalent Natrium kommt, so dass sich im Organismus saures schwefelsaures Natrium bilden kann, leben die Mäuse doch länger, bis 36 Tage.

Litteratur.

1. Förster, Zeitschrift für Biologie. 9. Bd. S. 297.
2. Bunge, Ebenda. Bd. 10. S. 130.
3. Lunin, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 5. S. 31.

Die Einspritzung sehr verdünnter, nicht ätzender Mineralsäuren in den Magen lässt prägnantere und eindeutige Resultate erzielen. Je nach der zum Experimente gewählten Tiergattung stellt sich hierbei allerdings hinsichtlich des Grades der Wirkung ein durchgreifender Unterschied heraus.

Wird einem Pflanzenfresser (Kaninchen) im Verlaufe von 24 Stunden so viel verdünnte Salzsäure in den Magen gebracht, dass ihre Menge 0,9 g HCl pro Kilo Tier überschreitet, so tritt im Anschluss an schwere Vergiftungssymptome der Tod ein. Das Blut der Versuchstiere verliert während des Lebens seine alkalische Reaktion nie vollständig; doch ist dieselbe erheblich abgeschwächt. Der Kohlensäuregehalt des Blutes, der in der Norm durchschnittlich 32 Vol. Prozent beträgt, sinkt während der Zufuhr der Säure rapid und erreicht kurz vor dem Tode der Tiere Beträge von zwei bis drei Prozent. Das Vermögen des Blutes, Basen chemisch zu binden, welches unter normalen Bedingungen im Mittel 0,130 Na(HO) für 100 cc Gesamtblut entspricht, wird auf 0,207 bis 0,311 erhöht. Das Säurebindungsvermögen, unter physiologischen Verhältnissen durchschnittlich gleich 0,167 Na(HO) (ebenso berechnet), fällt bis auf 0,126. (Eigene Versuche). Der in der Versuchsdauer secernierte Harn enthält den grössten Teil der einverleibten Säure in Salzform.

Wesentlich verschieden ist der Ausgang des Versuches jedoch beim Fleischfresser. Der Hund erfährt selbst nach Verabreichung von Säuremengen, welche das beim Kaninchen tödliche Quantum um das Dreifache übersteigen, noch keine tiefgreifende Veränderung seines Wohlbefindens. Die Verminderung des Säurebindungsvermögens, bezw. die Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes des Gesamtblutes, hält sich innerhalb viel engerer Grenzen als beim Pflanzenfresser. Im Harn erfolgt eine der Säurezufuhr entsprechende Vermehrung der Säuren, nicht aber zugleich der fixen Alkalien, da die nachweisbare Menge der letzteren nicht zur Sättigung der vorhandenen Säuren ausreicht.

Diese relative Immunität des Fleischfressers gegenüber der höchst toxischen Wirkung selbst verhältnismässig geringer Säuremengen beim Pflanzenfresser erklärt sich folgendermassen: Bei der geringen Avidität der Kohlensäure wird fast jede zum Blute hinzutretende anderweitige Säure die Karbonate beinahe im Verhältnis der hinzu gekommenen Säuremoleküle zersetzen. Indem dieser Anteil Kohlensäure, welcher in den Lungen entfernt wird, für den Säurebestand des Blutes nicht weiter in Rechnung kommt und die vorrätige Basis immer wieder anderweitig verfügbar wird, ist eine Pflanzen- und Fleischfressern gemeinsame Schutzvorkehrung gegen Säureautointoxikation geschaffen. Bei den Karnivoren werden aber durch die Säurezufuhr noch besondere Quellen für das Auftreten von Basen im Organismus eröffnet: hier wird zum Schutze der unentbehrlichen fixen Alkalien aus dem eigenen Stoffwechsel, und zwar aus der Spaltung der Eiweisskörper resultierendes Ammoniak vorgeschoben. Die näheren physiologischen Bedingungen hierfür sind allerdings bisher nicht festgestellt. Insbesondere ist der Ort der Bindung der Säuren an das Ammoniak unbekannt.

Wie mich eigene mit einer der Wurster'schen ähnlichen Methode der Ammonbestimmung ausgeführte Versuche lehrten, cirkuliert auch bei reichlicher Ausscheidung von Ammoniak im Harn mit Mineralsäuren vergifteter Hunde in dem Blute selbst Ammoniak in kaum nachweislicher Menge. Selbst die Verarbeitung des gesamten aus den Gefässen fliessenden Blutes der vergifteten Tiere liefert keine wesentlich in Betracht kommenden Quantitäten von Ammoniak. In den Körpersäften scheinen also doch vorwiegend die fixen Alkalien auch beim Fleischfresser als Vehikel der fremden Säure eintreten zu müssen! Nur die schliessliche Entziehung der Alkalien aus der Ökonomie verhütet das einspringende Ammoniak.

In dem erwähnten Vermögen des Blutes, durch Entfernung von Kohlensäure den Vorrat an Basis für anderweitig hinzutretende Säuren verfügbar zu halten, und in jener angeführten physiologischen Doppelrolle des Ammoniak im Organismus der Karnivoren: der harnstoffbildenden und neutralisierenden Funktion, sind aber auch im wesentlichen die Schutzvorkehrungen erschöpft, welche der tierische Organismus überhaupt bei gestörter Wechselwirkung zwischen den Alkalien der Gewebsflüssigkeiten

und den sauren Edukten der Gewebe besitzt. Dem gegenüber treten andere Veranstaltungen zur Herabminderung der Acidität der Gewebssäfte und der Sekrete (Harn), z. B. die Umwandlung eines Teiles der Schwefelsäure durch Paarung mit aromatischen Verbindungen aus einer zwei- in eine einbasische Säure, die Umwandlung des neutralen Kreatins in das stark basische Kreatinin u. s. w., ganz in den Hintergrund.

Der menschliche Organismus teilt den Vorzug des Fleischfressers einer grösseren Immunität gegen Säuren.

Zufuhr von Salzsäure verursacht auch beim Menschen eine erhebliche Steigerung der Ammonausscheidung im Harn: 4 bis 8 g offizinelle Salzsäure pro die steigern den Säuregrad des Harnes, verändern aber nicht das Säurebindungsvermögen des Blutes. Nach Zufuhr von 10 bis 13 g Milchsäure sinkt dieses letztere Vermögen um ein Fünftel bis ein Viertel, nach Einverleibung von 5—10 g Weinsäure um ein Sechstel.

Der Säuregrad des Harns steigt nicht entsprechend der eingeführten Säure, weil beide genannten organischen Säuren grösstenteils oxydiert werden.

Nach Massgabe pathologischer Erfahrungen ist jedoch der erwähnten Immunität beim Menschen eine bestimmte Grenze nach oben gesteckt. Jenseits derselben kommt die Säurevergiftung auch als Autointoxikation zur vollen Geltung.

b) Symptomenbild und Pathologie der akuten experimentellen Säureintoxikation.

Das Symptomenbild der akuten Säurevergiftung erscheint nur dann in voller Reinheit, wenn anatomische Läsionen der Mucosa des Magendarmkanales vermieden werden. Den Beginn der Erscheinungen im ausgeprägten Bilde der Intoxikation beim Kaninchen bildet eine Steigerung der Respirationsfrequenz. Dann werden die einzelnen Atembewegungen tiefer, mühsamer, es tritt heftiges „Flankenschlagen“ ein. Die Pulsfrequenz lässt sich bald nicht mehr kontrollieren; man fühlt zwar, dass der Brustkorb durch die Herzschläge erschüttert wird, Zählungen sind aber nicht ausführbar. Das Kaninchen wird zunächst eigentümlich ataktisch, später verliert es die Fähigkeit sich fortzubewegen gänzlich und verharrt, wohin man es auch setzt, träge und muskelschlaff in seiner Lage. Die Körpertemperatur sinkt schliesslich progressiv, nachdem schon früher die Wärmeproduktion herabgesetzt war. Während der letzten Viertelstunde schwindet der grosse Charakter der Respiration, die Herzaktion wird kaum noch wahrnehmbar, der zur Erde sinkende Kopf kann nicht mehr erhoben werden. Die Atemzüge hören früher auf als die Herzaktion.

Die wesentlichen Züge dieses Vergiftungsbildes sind nicht so sehr durch spezielle nervöse Erscheinungen als vorwiegend durch Dyspnoe, Herabsetzung der Herzthätigkeit, Verminderung der Wärmeproduktion, am Schlusse durch allgemeinen Kollaps bezeichnet.

Hinsichtlich des pathologischen Zusammenhanges der einzelnen Symptome ist es von Wichtigkeit, dass der Blutdruck während der Dyspnoe gesteigert ist; auf verminderte Herzarbeit kann somit die Dyspnoe nicht bezogen werden. Erst nachdem der Umschlag im Charakter der Atmung eingetreten, erst wenn dieselbe flacher geworden ist, erscheint auch der Blutdruck erniedrigt. Die Respiration sistiert schliesslich stets früher als die Herzthätigkeit. Es darf also angenommen werden, dass infolge der Säureintoxikation zuerst eine Reizung, dann eine Lähmung des Atemcentrums erfolgt, welch letztere zur Todesursache wird. Der Einfluss der zugeführten Säure lässt sich paralysieren, wenn man den Versuchstieren gleichzeitig Alkalien reicht. Auch noch im vorgeschrittenen Stadium der verflachten Respiration und des gesunkenen Blutdruckes lässt sich durch Injektion von Natriumkarbonat ins Blut Herstellung der Atmungs- und Herzthätigkeit erzielen. Anatomische Veränderungen bestimmter Organe brauchen am Tode der Tiere kein wesentliches Verschulden zu tragen.

Wenn somit unter allen Folgen der Alkalientziehung die Lähmung des Respirationscentrums nach vorausgegangener Reizung desselben als unmittelbare Todesursache festgestellt betrachtet werden darf, sind hinsichtlich der Art, wie die Alkalientziehung jene Lähmung herbeiführt, verschiedene Vermutungen möglich. Um Erstickung infolge Mangels an im Blute cirkulierenden Sauerstoff kann es sich nicht handeln, weil der Sauerstoffgehalt des Blutes auch in den höchsten Graden der experimentellen Säureintoxikation des Kaninchens annähernd normal bleibt. Mehr Berechtigung haben zwei andere Annahmen. Nach einer dieser beiden Vorstellungen würde das Versuchstier an der selbstproduzierten Kohlensäure ersticken, weil es dieselbe wegen Abgang des nötigen alkalischen Vehikels nicht mehr aus den Geweben (Atemcentrum) zu eliminieren vermag; die zweite Vermutung bewegt sich im Sinne einer inneren Gewebserstickung, das heisst einer Behinderung der Sauerstoffaufnahme im lebendigen Zellinhalt trotz ausreichenden mit dem Blute cirkulierenden Sauerstoffvorrates.

Experimentelle Untersuchungen, welche F. Chvostek in der ehemals Kahlerschen Klinik ausführte, haben thatsächlich erwiesen, dass die Grösse der durch die Sauerstoffaufnahme bei der Atmung gemessenen Oxydationen im Körper von nach Walters Vorschriften vergifteten Kaninchen kurz vor dem Tode durchschnittlich um 40 Prozent der Norm absinkt. Auch die im Kalorimeter abgegebene Wärmemenge des Versuchstieres nimmt ungefähr entsprechend ab.

Litteratur.

1. **Miquel**, Archiv für Heilkunde. 1851.
2. **Eylandt**, Dissertation. Dorpat 1854.

3. Trachtenberg, Dissertation. Dorpat 1861.
4. Gaethgens, Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1872. Nr. 53.
5. Lassar, Pflügers Archiv. Bd. 9. S. 44.
6. Salkowski, Virchows Archiv. Bd. 58. S. 1. 1873.
7. Kurz, Dissertation. Dorpat 1874.
8. Hofmann, Zeitschrift für Biologie. Bd. 7. S. 338.
9. Walter, F., Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. 7. S. 148. 1877. Wichtigste einschlägige Arbeit.
10. Freudberg, Virchows Archiv. Bd. 125. S. 566.
11. Chvostek, F., l. c.
12. Schmiedeberg, O., Über das Verhältnis des Ammoniak und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung im Tierkörper. Archiv für exper. Pathologie. Bd. 8. S. 2.
13. Hallervorden, Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung. Ebenda. Bd. 10. S. 125.
14. Coranda, Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. 12. S. 76.

c) Klinische Diagnose des Vorhandenseins und Beurteilung des Grades von Säureautointoxikationen.

Der Massstab, den wir aus den dargelegten experimentellen Untersuchungen für die Beurteilung des Vorhandenseins und der Intensität von Säureautointoxikationen gewonnen haben, ist von solcher Bedeutung und so allgemein verwendbar, dass man zur klinischen Feststellung einer Selbstvergiftung mit Säuren nur möglichst viele Berührungspunkte mit dem Symptomenbilde und den Hauptmomenten des Chemismus der experimentellen Säureintoxikation wird nachzuweisen haben.

Natürlich darf man im allgemeinen nicht erwarten, dass die klinischen Bilder von Säureautointoxikation immer auch mit derselben Prägnanz und in allen Konsequenzen als Paroxysmus sich herausgestalten müssen. Komplexe Ätiologie, die spezifische Giftwirkung der vorhandenen Säuren, Mitwirkung verschiedenartiger sonstiger Gifte, interkurrierende anderweitige Funktionsstörungen, eventuell auch vorhandene anatomische Organveränderungen werden das klinische Bild zu trüben und selbst zu entstellen geeignet sein. Die Autointoxikation wird ferner sehr oft relativ langsam entstehen und die verursachten Symptome nur Objekte feinerer klinischer Wahrnehmung sein. Zu bloss mittlerer Intensität entwickelt kann die Störung selbst ausgleichsfähig bleiben. Wenn die Vergiftung Teilerscheinung einer anderweitigen Krankheitsform ist, braucht sie für sich auf längere Zeit hinaus gar keine bedrohlichen und in die Augen springenden Symptome hervorzurufen. Es kann sich dann um eine chronische Nutritionsstörung handeln, die einerseits im vagen Gebiete der Diathese verharrt, anderseits aber wieder mit mehr oder minder plötzlichem Debut zum autotoxischen Paroxysmus ausarten kann und an die grossen morbiden Prozesse heranreicht.

Die einzelnen Berührungspunkte, welche nach dem Bisherigen im gegebenen Falle die Analogie des klinischen Krankheitsbildes mit dem Symptomenkomplex der experimentellen Säurevergiftung herzustellen geeignet erscheinen, sind, kurz zusammengefasst, folgende:

Zunächst ist immer der Frage der symptomatischen Vergleichbarkeit mindestens hinsichtlich der prinzipiellen Momente Genüge zu leisten. Ferner wird direkt oder indirekt der Nachweis einer überschüssigen Produktion bestimmter Säuren im Körper und deren vermehrter Ausscheidung zu erbringen sein. Als solcher indirekter Nachweis kommt beim Menschen insbesondere die vermehrte Ammoniakexkretion im Harn in Betracht. Zur vorläufigen Orientierung genügt es auch im fraglichen Einzelfalle während weniger Stunden eine bestimmte Menge, sechs bis zehn Gramm Natrium bicarbonicum per os einzuführen und zu sehen, ob, wie dies in der Norm stets der Fall ist, danach der ausgeschiedene Harn alkalisch wird. Bleibt letzterer auch nach Verabreichung grösserer Dosen dieser Verbindung deutlich sauer, darf die Acidität der Körperflüssigkeiten als gesteigert angenommen werden. Endlich hat die genaue Verfolgung der klinischen Geschichte der verschiedenen Formen der Säureautointoxikation gezeigt, dass schon die reichliche Anwesenheit bestimmter einzelner Verbindungen, wie zum Beispiel des Acetons im Harn, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose im Sinne spezieller Formen von Säurevergiftung stellen lässt. Als ganz direktes Mass für die Intensität der Autointoxikation wäre, wenn sich das Hauptaugenmerk auf die Alkalientziehung richtet, die quantitative Bestimmung der Blutasche oder die Bestimmung des Verhältnisses von Säuren und fixen Basen in den Exkreten (Harn) heranzuziehen. Hier hätte man erwarten dürfen, dass eine ungefähre Schätzung schon auf Grund wiederholter Feststellung des Säuregrades des Harns geschehen könnte. Eine Reihe von Aciditätsbestimmungen im Harn (mittelst eines vereinfachten Maly'schen Verfahrens) hat mir aber gezeigt, dass diess unter den hier in Betracht kommenden Verhältnissen wenigstens nicht regelmässig möglich ist. Fasst man, was in Rücksicht auf klinische Aufgaben meist zweckdienlicher, vorwiegend die Alkalibindung ins Auge, so stehen zwei naheliegende Masse zur Verfügung. Das eine ergiebt sich aus den Veränderungen, welche der Gehalt (des Protoplasma und) der Säftemasse an alkalisch reagierenden Salzen erfahren hat. Ein anderes beruht im folgenden: Bei gleicher Menge der Kohlensäure im Blut ist die CO_2-Spannung um so grösser, je geringer die Alkalescenz des Blutes geworden ist. Die gesteigerte CO_2-Tension im Blute jedoch führt nach meinen eigenen Erfahrungen zu einer Vermehrung des Kohlensäuregehaltes des Harns, ohne Rücksicht auf die Acidität des letzteren.

d) Reaktionsverhältnisse des Blutes.

Wenn auch fast alle Gewebe des Körpers alkalisch reagieren, so findet sich doch die grösste Menge der Alkalien in Blut und Lymphe. Das Blut darf gewissermassen als Reservoir und Quelle der Alkalien gelten.

Die Schwierigkeit zu entscheiden, ob, aus rein theoretischen Gesichtspunkten betrachtet, das Blut sauer, neutral oder alkalisch sei, und unsere unvollständigen Kenntnisse über die Bindungsformen der Kohlensäure im Blute sind kein Hindernis, die festgestellten Reaktionsverhältnisse desselben im gegebenen Falle für die Beurteilung des Einflusses, welche die Bindung der Alkalien im Blute auf die chemischen Vorgänge im Organismus übt, zu verwerten. Die physiologische Betrachtung, bei welcher es vor allem darauf ankommt, zu erfahren, wie sich das Blut gegenüber Säuren, die ihm unter normalen oder krankhaften Bedingungen zuströmen, verhält, legt uns auch einfache methodische Mittel für diesen Zweck an die Hand. Zunächst gestattet die Verwendung gewisser Pigmente als Indikatoren, wenn die speziellen Eigenschaften derselben gehörig berücksichtigt werden, allerdings nur annähernd richtig, besonders im Vergleichsfalle, das Reaktionsvermögen des Blutes gegen hinzutretende Säuren und Basen zu schätzen. Nach seinem ganzen physiologischen Verhalten scheint das Blut einer dünnen Karbonatlösung vergleichbar, welche einen gewissen relativ geringen Bruchteil Bikarbonat enthalten kann. Mit Rücksicht auf die in dem uns interessierenden Teile der Pathologie gestellten Aufgaben dürfen wir vor allem die Gesamtkohlensäure des Blutes, solange dasselbe mit intakten Formelementen in den Gefässen kreist, als an alkalische Basis gebunden rechnen. Die Abweichungen, welche sich bei Absorptionsversuchen hinsichtlich der Kohlensäurebindung zwischen Blut und entsprechenden Natriumkarbonatlösungen herausstellen, erklären sich wohl durch das Auftreten schwacher Säure im Blute während der Dauer des Versuches. Einerseits sind es aus gewissen Verbindungen der Blutkörperchen (Nukleïnstoffen, Lecithin) freigewordene und ins Plasma tretende Säuren, andererseits ist mit Eiweisskörpern („subaciden" Stoffen von Jaquet) zu rechnen, denen schwach saure Affinitäten zukommen. Die Bohr'sche Vermutung, dass im Blute direkte Verbindungen von Hämoglobin und Kohlensäure enthalten sind, darf hier vorläufig unberücksichtigt bleiben. Nach dem Bisherigen zeigt somit eine Herabminderung des Gesamtkohlensäuregehaltes des Blutes auch ein Gebundensein der Alkalien durch anderweitig stärkere Säuren an. Für seine pathologisch wichtigste Fähigkeit, merkliche Mengen von Säuren, speziell Kohlensäure, aufzunehmen, ist namentlich der Gehalt des Blutes an neutralem Karbonat von Bedeutung. Eine wirkliche Sättigung des Blutes (das Natron im Blute) mit Kohlensäure zu Bikarbonat kommt (von der akuten Erstickung etwa abgesehen) unter pathologischen Verhältnissen wohl kaum je in Betracht. Je mehr aber Bikarbonat in einem Blutgefässbezirk vorhanden, desto weniger geeignet erscheint dort das Blut als Vehikel der aus den Geweben nachrückenden Kohlensäure. Wenn somit auch alle Methoden der Alkalescenzbestim-

mung vorwiegend die beiden Karbonate zu berücksichtigen hätten, verfügen wir doch über keine solche, die es erlaubte, mit einfachen Mitteln die Mengen von Natriumkarbonat und Natriumhydrokarbonat neben einander zu bestimmen. Deshalb ist auch zu Aufschlüssen über die Reaktionsverhältnisse des Blutes (beim Menschen kommt wohl ausschliesslich venöses Aderlassblut in Betracht), bezw. über die Verminderung des Gehaltes des Blutes und der Gewebe an alkalisch reagierenden Salzen die Bestimmung des Kohlesäuregehaltes des Blutes besser geeignet, als die titrimetrische Bestimmung des Säurebindungsvermögens des Gesamtblutes oder des Blutserums (Alkalescenz) und die Bestimmung des basenbindenden Vermögens (Acidität) des Blutes. Es ist nicht einmal darüber volle Einigung erzielt, ob für die Titraition besser das Gesamtblut oder das Plasma (Serum) zur Verwendung kommen. Die in der Litteratur vorliegenden Werte für die Alkalescenz sind vielfach numerisch falsch, weil früher das Serumvolum im Blute nicht berücksichtigt werden konnte.

Litteratur.

1. Maly, Sitzungsberichte der kais. Akademie der Wissensch. Bd. 7. II. Abt. S. 21.
2. Walter, Archiv für exp. Pathologie. Bd. VII. S. 148.
3. Meyer, H., Ebendas. Bd. XIV. S. 313.
4. v. Noorden, Ebendas. Bd. XXII. S. 225.
5. v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XIII. S. 350.
6. Kraus, F., Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. X. S. 106 und Archiv für exp. Pathologie. Bd. XXVI. S. 186.
7. Drouin, R., Thèse (Paris) 1892 (G. Steinheil).
8. Rumpf, Inaug.-Dissertation, Kiel 1890.
9. Winternitz, H., Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. XV. S. 505.
10. Freudberg, Virchows Archiv. Bd. 125. S. 556.
11. Zuntz, Med. Centralbl. Bd. V. S. 529 u. S. 801, Pflüger's Arch. Bd. 58. S. 507, 511.
12. Loewy, A., Pflüger's Arch. B. 58. S. 462.
13. Jaquet, Archiv f. exp. Pathologie. Bd. 30. S. 311.
14. v. Limbeck, Wiener med. Blätter, 1895.
15. Bleibtreu, M. und L., Pflüger's Archiv. Bd. 51. S. 151.

(Vergl. ausserdem das vollständige einschlägige Litteraturverzeichnis bei R. Drouin.)

e) Die Säuren $C_nH_{n2}O_3$ im Chemismus der Säureautointoxikation.

Die bekannt gewordenen klinischen Typen der Säureautointoxikation stellen sich zum Teil als solche dar, bei denen vielmehr die allgemeine Giftwirkung der sauren Verbindung als die spezifische toxische Wirksamkeit einzelner bestimmter Säuren in Betracht kommt. Als gemeinsames Moment der diesen Typus am schärfsten darbietenden, auf abnorm reichliche Bildung, beziehungsweise auf verzögerte Weiteroxydation saurer Zwischenstoffwechselprodukte zurückzuführende Gruppe von Selbstvergiftungen ergiebt sich die hervorragende Rolle gewisser Säuren aus der Gruppe der zweiwertigen Alkoholsäuren (Hydroxyfettsäuren) $CnH_{2n}O_3$

im Chemismus derselben. Die wichtigsten hier speziell zu nennenden Säuren sind die optisch aktive Äthylidenmilchsäure (Fleischmilchsäure) CH_3 — CHOH — COOH und die optisch aktive β-Oxybuttersäure CH_3 — CHOH — CH_2 — COOH, nebst bestimmten z. T. gleichfalls sauren Derivaten der letzteren.

Über die zwischen dem vom Eiweiss abgespaltenen stickstofffreien C-haltigen Rest, den Kohlenhydraten und Fetten einerseits und der schliesslich entstehenden Kohlensäure andererseits liegenden einzelnen Oxydationsstufen sind nur vorwiegend theoretische Vermutungen möglich. Klarer überblicken wir schon den allmählich fortschreitenden Gang der oxydativen Zersetzung, welchen die in Betracht kommenden Karbonsäuren mit hohem C-Gehalt einschlagen. Augenscheinlich giebt es hier mehrere spezielle Wege der oxydativen Spaltung. Zunächst werden die C-reichen Moleküle wohl durch fortgesetzte Entziehung der CH_2-Gruppe abgebaut, obwohl bisher thatsächlich nicht alle Zwischenstufen von der Palmitinsäure herab zu den C-ärmsten Säuren $CnH_{2n}O_2$ im tierischen Körper aufgefunden sind. Das Vorhandensein der Oxal- und Bernsteinsäure im Organismus nötigt ferner zur Annahme, dass die Karbonsäuren im gewissen Umfange durch eine zweite Serie von Oxydationsprodukten zur Kohlensäure gelangen. Die zweibasischen Säuren $CnH_{2n-2}O_4$ können durch Oxydation der Fettsäuren $CnH_{2n}O_2$ oder solcher zweiwertiger Oxyfettsäuren entstanden sein, in denen das Hydroxyl an CH_2 gebunden ist. Obzwar mehrere Fettsäuren direkt hydroxylierbar sind, ist es dermalen nicht übersehbar, woher und wie die natürliche Gruppe dieser letzteren Säuren ($CnH_{2n}O_3$) im Körper sich ableitet; hier können uns bloss physiologische und pathologische Erfahrungen Aufschluss verschaffen. Thatsächlich sind bestimmte Glieder jener Reihe, z. B. gewisse Milchsäuren, dem Chemismus des Tierkörpers adäquate Verbindungen. Das typische Endprodukt der Verbrennungen im Organismus, die Kohlensäure, hat gleichfalls, allerdings vorwiegend theoretische Beziehungen zu diesen Oxysäuren. Als unterstes Glied der Säuren $CnH_{2n}O_3$ erscheint nämlich die hydratische Kohlensäure (Oxyameisensäure), welche aber, wie bekannt, im Freizustand nicht existenzfähig ist und als zweibasische Säure von den höheren homologen doch wesentlich abweicht. Mit Rücksicht auf die angeführten allgemeinen chemischen Beziehungen der in Betracht kommenden Karbonsäuren unter einander werden sich wohl die erwähnten Oxydationsreihen im Chemismus des Tierkörpers mannigfach durchkreuzen, und es wird deshalb gestattet sein, die bei Autointoxikationen viel weniger ins Gewicht fallenden Fettsäuren $CnH_{2n}O_2$ neben den hier ungleich wichtigeren Oxysäuren zu betrachten. Ganz allgemein wird dann wohl die Stellung der bei den verschiedenen Formen der Säureautointoxikation massgebenden einzelnen Säuren in deren chemischer Gruppe die Stufe bezeichnen, auf welcher die retardierten Oxydationen stehen geblieben sind. Aber deshalb müssen diese verschiedenen Vergiftungsformen nicht einfach als stehen gebliebene Phasen der normalen regressiven Metamorphose und als Ausdruck einer einzigen, nur der Intensität nach wechselnden Nutritionsstörung angesehen werden!

1. Die Fleischmilchsäure ist eine auch unter physiologischen Verhältnissen in kleiner Menge aus verschiedenen Geweben und Flüssigkeiten des Körpers gewinnbare Säure. Dieselbe wird stetig in den Muskeln und (vielleicht) auch in den Drüsen gebildet, findet sich häufig im Blute enthalten, geht aber normalerweise nicht in den Harn über, sondern wird im Organismus zu Kohlensäure und Wasser oxydiert. Dem entspricht auch die Erfahrung, dass Milchsäure und ihre Salze, per os oder intravenös eingeführt, ausserordentlich rasch zu Kohlensäure bezw. in kohlensaure Salze verwandelt werden, welche dann in den Harn übertreten.

Unter pathologischen Bedingungen ist ihr Auftreten in grösseren Mengen sowohl während des Verlaufes bestimmter, experimentell hervorrufbarer Störungen als auch klinisch zu beobachtender Krankheitszustände sicher festgestellt. Es ist noch strittig, ob die Bildung der Milchsäure hierbei ausschliesslich aus einer Zerlegung von Kohlenhydrat herzuleiten, oder ob ihr Ursprung teilweise auch in den Eiweissstoffen zu suchen sei. Seit man jedoch weiss, dass im tierischen Organismus nach bestimmten Verhältnissen Zuckerbildung aus Eiweiss von statten geht, hat diese Streitfrage viel an Bedeutung eingebüsst. Die Frage, ob eine Verbindung den Kohlenhydraten des Körpers oder dem N-freien Teil des Eiweissmoleküls entstammt, braucht nicht mehr getrennt behandelt zu werden, da die ersteren bei kohlenhydratfreier Kost aus dem letzteren sich regenerieren. Die strikte Unterscheidung zwischen einem „fermentativen" Ursprung der Milchsäure (aus Glykogen) und einem solchen als Produkt der regressiven Stoffmetamorphose (Kohlenhydrate, Eiweisskörper) ist wohl ebenfalls belanglos. Ob bei einem besonders reichlichen Auftreten der Milchsäure im Organismus die oxydativen Spaltungen in den betreffenden Geweben nach völlig normalem, oder (teilweise) nach abweichendem Typus verlaufen, steht gleichfalls noch dahin. Eine indirekte Beleuchtung erfahren die einschlägigen Verhältnisse dadurch, dass bei allen pathologischen Prozessen, in deren Chemismus die Milchsäure eine hervorragende Rolle spielt, β-Oxybutter- und Acetylessigsäure gleichzeitig nicht erscheinen und Aceton nur gelegentlich beobachtet wurde. Bemerkenswert scheint noch, dass unter diesen Bedingungen Zucker bald erscheint, bald fehlt.

Die hierher gehörigen, experimentell hervorrufbaren Formen der Selbstvergiftung charakterisieren sich zum Teil als Oxydationshemmung infolge von Sauerstoffmangel in den Geweben, zum Teil aber auch, und gerade diese sind die pathologisch bedeutungsvolleren, erklären sie sich ungezwungener aus dem Wegfallen bestimmter Funktionen einzelner Organe (der Leber).

Hoppe-Seyler und seine Schüler betrachten ganz allgemein den Sauerstoffmangel als Ursache für die Entstehung der Milchsäure. Dass eine Bildung derselben in den Muskeln oder anderen lebenden Organen

bei genügendem Sauerstoff überhaupt stattfinde, wird bezweifelt. Es sei vielmehr höchst wahrscheinlich, „dass Milchsäurebildung bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff, die Bildung von Kohlensäure und Wasser an ihrer Stelle bei Anwesenheit des Sauerstoffs eine allen lebenden Protoplasmen (in Gegenwart von Glykogen oder Glykose) allgemein zugehörende Eigenschaft darstellt."

Die wichtigsten Experimente, auf welche diese Ansicht sich stützt, sind folgende. Araki liess zunächst Tiere in einem abgeschlossenen Raume atmen, dessen Luft stetig abgesogen und durch Kalilauge von Kohlensäure befreit wurde, während für den verbrauchten Sauerstoff atmosphärische Luft nachströmte, sodass der Partialdruck des O der Atemluft beständig sank. Der danach von mit Fleisch gefütterten Hunden abgeschiedene Harn enthielt neben Eiweiss und Traubenzucker immer auch Milchsäure, bald wenig, bald aber in grösseren Mengen. Bei Hungertieren wurde unter gleichen Verhältnissen etwas Milchsäure und Eiweiss, aber kein Zucker gefunden. Ähnliche Ergebnisse wurden an mit Weizen gefütterten bezw. hungernden Hühnern verzeichnet. In Versuchen von Hunden, Kaninchen und Hühnern, die mit Kohlenoxyd bis zum Eintreten starker Vergiftung behandelt wurden, liess sich ebenfalls Übertreten von Eiweiss, Zucker und Milchsäure in den Harn erzielen. Starben die Versuchstiere wegen zu starker Erniedrigung des Sauerstoffgehaltes der Atmosphäre oder zu intensiver Kohlenoxydvergiftung, fanden sich Zucker und Milchsäure in beträchtlicheren Mengen im Blute. Bei Vergiftung mit Curare und künstlicher Respiration enthielt das Blut gleichfalls Zucker und Milchsäure, Harn wurde wenig ausgeschieden. Bei curaresierten und bei mit Strychnin vergifteten Fröschen fand sich im Harn ebenfalls Zucker und Milchsäure. Bei Applikation von Morphium, Amylnitrit, Kokaïn ergaben sich vielfach ähnliche Resultate. Benützt wurden zu diesen (in der zweiten Mitteilung Arakis referierten) Versuchen wiederum Frösche, Kaninchen und Hunde, zum Teil nach reicher Ernährung, zum Teil nach einigem Hungern. Nach Morphiumvergiftung trat Zucker und Milchsäure in bedeutender Menge im Urin auf, ersterer besonders, falls die Tiere gut genährt waren. Eiweiss fehlte öfter. Nach Intoxikation mit Amylnitrit waren im Kaninchenharn enorme Mengen von Milchsäure enthalten. Eiweiss fehlte meist. Die Glykurie erwies sich auch hier als von der Ernährung abhängig. Beim Hunde erschienen die Versuchsresultate durch das konstant sich einstellende Erbrechen getrübt. Kokaïn war in seiner Wirkung dem Morphium ganz ähnlich. Araki hält es für ganz unzweifelhaft, dass bei allen diesen Intoxikationen der Sauerstoffmangel die Ursache der Eiweiss-, Zucker- und Milchsäureausscheidung sei. In einer dritten Mitteilung behandelt Araki die Wirkung künstlicher Abkühlung bei Hunden und Kaninchen auf die Abscheidung von Zucker und Milchsäure im Harn, ferner die Wirkung des Veratrins in dieser Richtung bei Fröschen. Die Tiere wurden bis auf Rektumtemperaturen von 23—26° abgekühlt. Es fand sich stets viel Zucker und Milchsäure, und konstant auch viel Eiweiss im Harn. Nach Araki lähmt hier die Kälte die Respiration und bewirkt Sauerstoffmangel. Subkutan beigebrachtes Veratin führte bei Fröschen auch die Abscheidung von Zucker und Milchsäure im Harn hervor. In einer vierten einschlägigen Arbeit endlich

bezieht Araki auch die Ausscheidung der Milchsäure im Harn von Kaninchen und Hunden bei Phosphor- und Arsenigesäurevergiftung auf Sauerstoffmangel in den Geweben. Infolge der Abnahme der Herzthätigkeit wurde die Blutcirkulation wesentlich verlangsamt und die Sauerstoffabgabe des Blutes an die Organe in ähnlicher Weise vermindert, wie die Sauerstoffaufnahme aus der Luft in die Lungen. Zillesen hat bei Hunden die A. femoralis möglichst hoch unterbunden und 6 Stunden später Blut aus der Vena femoralis entnommen. Darin fanden sich nur geringe Mengen von Milchsäure und Zucker. Auch der Harn enthielt ein wenig Milchsäure. Grössere Quantitäten werden erhalten, als die A. abdominalis ligiert und aus der V. cava nach 2—6 Stunden Blut aufgefangen wurde. An drei Kaninchen und drei Hunden wurde die A. hepatica unterbunden. Die Hunde überstanden die Operation meist gut. Der nach der Operation entleerte Harn enthielt in allen Fällen Milchsäure, Zucker zeigte sich nur bei einem Kaninchen. Es wurde von Zillesen hieraus geschlossen, dass auch die Leber die in ihr gebildete Milchsäure bei Beschränkung der Sauerstoffzufuhr nicht vollständig zu oxydieren vermag. Weiter wird auch angenommen, dass die im Fieber und manchen Krankheiten beobachtete Abnahme der Blutalkalescenz auf der Bildung von Milchsäure infolge Sauerstoffmangels der Gewebe beruhe. Bei Blausäureintoxikation (Kaninchen, Hunde) konnte gleichfalls Milchsäure in reichlicher Menge im Blute nachgewiesen werden. Die gebildete Milchsäure verschulde auch hier die Alkalescenzverminderung des Blutes. Irisawa endlich zeigte, dass bei der experimentell erzeugten Anämie ein um so höherer Milchsäuregehalt des Blutes sich herausstellt, je grösser der Blutverlust gewesen ist.

Ob in allen diesen Versuchen das Auftreten der Milchsäure wirklich durch nichts weiter als durch eine blosse Behinderung der oxydativen Vorgänge im allgemeinen bedingt ist, soll hier nicht näher untersucht werden. Jedenfalls wurde nicht überall bestimmt entschieden, ob der Sauerstoffmangel an und für sich oder vielmehr die Unfähigkeit bestimmter Gewebe, den vorrätigen Sauerstoff zur Oxydation der Milchsäure zu verwerten, die Ursache ihrer Ausscheidung im Harn gewesen ist. Für den speziellen Fall der Blausäurevergiftung, welch letztere, wie Geppert nachgewiesen, als innere Erstickung der Organe bei Gegenwart überschüssigen Sauerstoffs aufzufassen ist, sind die Gewebe ganz bestimmt der Fähigkeit der Sauerstoffbindung beraubt!

Hier genügt es vollständig, darauf hinzuweisen, dass es eine einschläge, ausgeprägt gleichfalls nur experimentell zu erzeugende Autointoxikation giebt, für welche der von Hoppe-Seyler und seinen Schülern festgehaltene Gesichtspunkt ganz bestimmt nicht in Betracht kommt. Ich meine die nach Ausschaltung der Leber bei Gänsen (Enten) resultierende Säurevergiftung, welche wichtige Andeutungen und Winke für die menschliche Pathologie enthält.

Die Ausschaltung der Leber ist ein bei Vögeln deshalb leichter durchführbares Experiment, weil dieselben neben dem Pfortaderkreislauf in der Leber ein ähn-

liches Gefässsystem in der Niere besitzen. Nach Ligierung der Pfortader gelangt das Blut vom Darme durch die Niere zur Vena cava inferior. Wenn man nun bei Gänsen die Leber teils durch Unterbindung der zuführenden Gefässe, teils durch Exstirpation ausschaltet, stellt sich der Harn zunächst stets sauer dar, auch wenn er vorher alkalisch gewesen. Die (zwölfstündige) Stickstoffausscheidung sinkt auf zwei bis ein Drittel des früher beobachteten Wertes. Die Ausfuhr der Harnsäure, welche im Vogelharn den Harnstoff vertritt und vorher im Betrage von etwa 1—4 g ausgeschieden worden, sinkt auf ein Zwanzigstel bis ein Dreissigstel der Norm, so dass sie nur mehr drei bis vier Prozent des gesamten Stickstoffgehaltes des Harns ausmacht. Dagegen ist die Ammoniakausscheidung so gesteigert, dass in dem nach erfolgter Entleerung abgesonderten Harn 50—60% des Stickstoffes in dieser Verbindung erscheinen. Das Ammoniak nimmt dann die Stelle ein, welche normalerweise unter den stickstoffhaltigen Bestandteilen der Harnsäure zukommt. Einen Hauptbestandteil, bis über die Hälfte der festen Stoffe des Harns, bildet nach der Entleberung die Fleischmilchsäure, von welcher in 12 Stunden bis 3,5 g ausgeschieden werden, während im normalen Harn diese Säure überhaupt nicht nachweisbar war. Die Menge der secernierten Milchsäure ist so gross, dass sie das Äquivalent der ausgeschiedenen grossen Ammoniakmenge beträgt. Als Quelle der Milchsäure ist mit Wahrscheinlichkeit die Umsetzung der Eiweisskörper anzunehmen, da die grösste Menge der Säure nach voraufgegangener Fleischnahrung ausgeschieden wird.

Minkowski nimmt an, dass die nach dem soeben geschilderten, von ihm gemachten Eingriff im Harn des Versuchstieres erscheinende Milchsäure Produkt der regressiven Stoffmetamorphose im Gesamtorganismus ist. Die Leber sei hierbei nur das Organ, welches im normalen Zustande durch die Blutcirkulation die gebildete Milchsäure empfängt und weiter umsetzt. Fällt nach dieser Voraussetzung die Leberfunktion fort, so muss eine Accumulation der Säure im Körper die Folge sein.

Wenn die Annahme einer solchen speziellen Wirkung des Mangels der Leber nicht naheliegenden Einwänden begegnen will, muss durch die ganze Versuchsanordnung ausgeschlossen sein, dass die aus den zerfallenden Leberzellen und anderweitigen in Betracht kommenden Zellen stammende Milchsäure nicht in den Kreislauf aufgenommen wird. Da die Säure vielleicht in allen nekrotisierenden Protoplasmen entsteht, wird die Leber unter analogen Bedingungen keine Ausnahme machen. Die Geschwindigkeit, mit welcher gerade die aus der Cirkulation entfernten Leberzellen absterben, ist eine besonders grosse: der Kernschwund beim Absterben vollzieht sich hier nach meinen Erfahrungen fast vollständig in etwa 60 Minuten! Derjenige Teil der Versuche Minkowskis, in welchen bei der Unterbindung sämtlicher zuührender Gefässe die Leber stehengelassen wurde, erscheint also nicht vollkommen beweiskräftig. Bei dem grösseren Teil der Experimente wurde aber die Totalexstirpation des Organs ausgeführt unter Versuchsbedingungen.

unter denen, wenn man nicht gewaltsam deuteln will, nicht an ein Übergehen halbwegs in Betracht kommender Milchsäuremenge aus der Leber ins Blut gedacht werden kann. Den noch möglichen Einwand, dass bei der Operation erhebliche Störungen der Cirkulation in den grossen Venenstämmen des Portalsystems schwer zu vermeiden sind, und dadurch die Darmepithelien geschädigt werden, beseitigte Minkowski selbst, indem er in einer neuen Versuchsreihe einer Anzahl Enten sämtliche zuführende Lebergefässe, ausgenommen die A. hepatica, unterband und eine Ausscheidung von Milchsäure im Harn hierbei nicht nachweisen konnte.

Die Umwandlung gewisser organischer Säuren in der Leber in andere (höher oxydierte) Verbindungen braucht aus allgemeinen pathologischen Gesichtspunkten weder ein ausschliessliches, noch ein unbegrenztes Vermögen darzustellen. Gleichwohl hat eine solche Anschauungsweise prinzipielle Bedeutung für die Lehre der Stoffwechselanomalien überhaupt. Erstlich erscheint hiermit ein neues wichtiges Beispiel für die auch sonst sich äussernde Funktion der Leber, Gifte zu arretieren, gegeben. Dann wäre hinsichtlich einer dem Körper sonst adäquaten sauren Verbindung nachgewiesen, dass der Ausfall einer spezifischen Organfunktion (Histozymwirkung) dieselbe bis zu toxischer Wirksamkeit im Körper ansammeln lässt Diese toxische Wirkung gipfelt wahrscheinlich darin, dass dem Organismus Ammoniak entzogen wird, wodurch indirekt eine Störung der Harnsäurebildung bewirkt wird. Eine anscheinend allgemeine Ernährungsstörung wäre damit an bestimmter Stelle im Körper lokalisiert. Mit der vorstehend entwickelten Auffassung wäre es auch immer noch vereinbar, wenn die Umsetzung der Säure nicht gerade in der Leber selbst von statten ginge, sondern an anderen physiologischen Orten unter Mitwirkung (eines Histozyms, internen Sekretes) dieses Organes. Es handelte sich dann um eine Wirkung denjenigen analog, welche das Pankreas bei der Zuckerumsetzung im Tierkörper ausübt.

An dieser Stelle sei endlich noch eine weitere experimentelle Form der Säureautointoxikation angeführt, welche in pathogenetischer Hinsicht nicht so vollständig klar ist, nämlich die Säurevergiftung der Pflanzenfresser bei intensiver Muskelarbeit.

Der thätige Muskel produziert Säure (vermutlich vorwiegend Fleischmilchsäure) in nicht unbeträchtlicher Qualität und in gewissen Verhältnissen zur geleisteten Arbeit. Selbst unter sonst physiologischen Bedingungen darf also intensive, ausgebreitete und anhaltende Kontraktion von Muskeln aus dem Gesichtspunkte einer eventuell zu schweren Erscheinungen führenden Säurewirkung betrachtet werden. Die vorliegenden Erfahrungen zeigen auch hier den bestehenden Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser.

Bei im Strychnintetanus zu Grunde gegangenen Kaninchen erscheint der Kohlensäuregehalt des Blutes auf beinahe ein Drittel der Norm herabgesunken. Auch direkte Bluttitrierung ergiebt Herabsetzung der Alkalescenz bis auf die Hälfte. Ebenso kann bei längere Zeit mittelst elektrischer Reize tetanisierten Kaninchen ganz plötzlich der Tod eintreten, welcher dann als Folge progressiven Absinkens der Gewebsalkalescenz, als Wirkung akuter Säurevergiftung, gedeutet werden kann.

Dagegen wohnt dem Hunde (bei reichlicher Fleischkost) eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen die bei Muskelarbeit entstehenden Säuren inne; nach einem zu Beginn der Muskelanstrengung schnell erreichten Minimum der Blutalkalescenz, wobei übrigens die Schwankung weit weniger beträchtlich ist als beim Pflanzenfresser, tritt ein Regulationsmechanismus in Thätigkeit, der ein weiteres Absinken der Alkalescenz verhindert.

Auch hier könnte man nun das den Karnivoren zur Verfügung stehende labile Alkali (Ammoniak) zur Erklärung dieses differenten Verhaltens heranziehen. Ebenso viel Wahrscheinlichkeit hat jedoch die Annahme einer grösseren Geschwindigkeit der Oxydation saurer Zwischenstoffwechselprodukte im Organismus des Fleischfressers.

Vielleicht gewinnen durch das Vorstehende gelegentliche klinische Beobachtungen über das Erscheinen von Fleischmilchsäure im Harn von Soldaten nach grossen Märschen, ferner bei Epileptikern nach dem Anfalle und bei Trichinose eine gewisse Bedeutung.

Im Chemismus der klinisch zu beobachtenden Säureautointoxikationen kommt der Milchsäure übrigens nur eine relativ geringe Bedeutung zu. Da Minkowski gezeigt hat, dass ein verhältnismässig kleiner Teil des Leberparenchyms genügt, um die säurezerstörende Funktion zu erfüllen, wird es auch begreiflich, wie selten und in wie geringem Grade bei leberkranken Menschen die Störungen dieser Funktion sich geltend machen.

Dass übrigens die kranke Leber doch nicht immer ihrer Aufgabe nach dieser Richtung vollkommen gerecht wird, beweist das Auftreten von gelegentlich beträchtlichen Milchsäuremengen bei akuter Leberatrophie und, wenigstens in einzelnen Fällen, auch bei Lebercirrhose. Konstanter, aber nicht bedeutend, erscheint bei letzterer Erkrankungsform die Acidität des Harns erhöht. Die vermehrte Ammonausscheidung der Leberkranken muss bei einer späteren Gelegenheit noch einmal ausführlicher diskutiert werden.

Bei einem jungen Mädchen mit Icterus catarrhalis fand R. Oroni eine Blutalkalezcenz von bloss 180 mg Na(HO) pro 100 ccm (statt der Normalzahl dieses Autors 205). Renzi und Marotta wollen gar in einem Falle von Gastroduodenalkatarrh mit intensivem Ikterus die Reaktion des Blutes „sauer“ (!) gefunden haben. In einem Falle von Hepatitis interstitialis mit intensivem Ikterus und in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie soll die Reaktion „neutral“ gewesen sein. In einem Falle von hypertrophischer Cirrhose mit Ikterus, ebenso in einem Falle von atrophischer Lebercirrhose wird die alkalische Reaktion kaum nachweislich

bezeichnet. Auch v. Jaksch beobachtete bei einer gewissen Zahl von Kranken mit schweren Leberaffektionen (ein Fall von Carcinom, drei Fälle von hypertrophischer Cirrhose, ein Fall von Icterus gravis, ein Fall von Icterus febrilis) ein bemerkenswertes Absinken des alkalimetrischen Titre. Bei katarrhalischem Ikterus fand v. Jaksch die Blutalkalescenz normal. Peiper endlich konstatierte gleichfalls verminderte Alkalescenz bei vier leberkranken Individuen (Cholelithiasis, Icterus catarrhalis, zwei Fälle von Hepatitis interstitialis). Fünf Fälle von Carcinoma hepatis, bei welchen für die Alkalescenzverminderung des Blutes auf das Neoplasma an sich angeschuldigt werden könnte, rechnet Peiper deshalb nicht hierher.

E. Schütz untersuchte mit verlässlicher Methode den Harn von 30 Krankheitsfällen (Leberkrankungen, Vitium cordis, dyspnoische Phthisiker) und fand keine Milchsäure. Er erhielt bloss oxyphenylessigsaures (und oxyphenylpropionsaures) Zink (und Hippursäure (?)). Er warnt mit Recht, jedes Zinksalz aus Harn auf Grund der Krystallform für milchsauer zu halten; die Analyse ist unbedingt nötig.

Abgesehen von Fleischmilchsäure enthielten die Harne von Menschen, deren Lebergewebe schwer erkrankt ist, gelegentlich grössere Mengen von Fettsäuren, hinsichtlich deren freilich schwer auszuschliessen ist, ob sie nicht aus dem Darme stammen.

Litteratur.

1. Araki, T., Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 15. S. 335. Bd. 15. S. 546. Bd. 16. S. 453. Bd. 17. S. 311.
2. Irisawa, T., Ebendaselbst. Bd. 17. S. 340.
3. Zillesen, H., Ebendaselbst. Bd. 15. S. 387.
4. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsel bei Sauerstoffmangel. Festschrift zu R. Virchows 70. Geburtstage.
5. Minkowski, Archiv für exp. Pathologie. Bd. 21. S. 91 und Bd. 31. S. 214.
6. Cohnstein, W., Virchows Archiv. Bd. 130. S. 332.
7. Stadelmann, Archiv für exp. Pathologie. Bd. 17. S. 442.
8. Hallervorden, Ebendaselbst. Bd. 12. S. 237.
9. Schütz, E., Zeitschrift für physiol. Chemie. 19. Bd. S. 482.
10. Münzer, Prager med. Wochenschrift 1892. Nr. 34.
11. v. Jaksch, Strassburger Naturforscherversammlung. 1885.
12. Heuss, Archiv für exp. Path. Bd. 26. S. 147.
13. Moscatelli, ibidem. Bd. 27. S. 158.

2. Mit der linksdrehenden β-Oxybuttersäure muss gleichzeitig die Acetylessigsäure $CH_3—CO—CH_2COOH$ und das Aceton $CH_3—CO—CH_3$ in Betracht gezogen werden.

Zwischen den genannten drei Verbindungen bestehen sehr nahe chemische Beziehungen. Insbesondere geht auch ausserhalb des Organismus die Acetylessigsäure sehr leicht in Aceton über. Die Acetylessigsäure, eine β-Ketonsäure, kann als Aceton aufgefasst werden, in welchem ein H-Atom durch Karboxyl ersetzt

ist, so dass die Bezeichnung Acetonkarbonsäure gerechtfertigt erscheint. Beim Erwärmen, beim einfachen Stehen in verdünnter Lösung spaltet sich auch die Säure in Kohlensäure und Aceton. Die Salze sind ebenso unbeständig und erleiden analoge Zersetzungen. Wie alle Oxysäuren mit der sekundären Alkoholgruppe >CHOH ist auch die β-Oxybuttersäure leicht oxydierbar zur entsprechenden β-Ketonsäure (Acetylessigsäure). Durch Oxydation mittelst Chromsäuremischung erfolgt die Überführung direkt in Aceton. Umgekehrt ist die Oxybuttersäure künstlich darstellbar durch Reduktion aus Acetylessigsäure.

Diese nahe chemische Verwandtschaft und die Thatsache, dass die β-Oxybuttersäure eigentlich nur mit den beiden andern genannten Verbindungen gemeinsam im Harn erscheint, lässt es von vornherein als sehr wahrscheinlich annehmen, dass alle drei Stoffe der gleichen Nutritionsstörung ihr Entstehen verdanken.

Der nähere Zusammenhang der angeführten drei Verbindungen im kranken Organismus, beziehungsweise das Verhältnis der Oxybuttersäureausscheidung (Acetonacidurie) zur Acetylaceturie (Diaceturie) und zur Acetonurie hat jedoch bisher eine verschiedene Auffassung erfahren.

Wenn alle drei Verbindungen in den Harnen kranker Menschen erscheinen, pflegt kein Parallelismus zu bestehen zwischen Oxybutter- und Acetonausscheidung, eher zeigt sich hier sogar ein Antagonismus. In zahlreichen klinischen Fällen erscheint durch längere Zeit Aceton allein im Harn. Besser entsprechen einander die Mengen der ausgeschiedenen Oxybuttersäure und der Acetylessigsäure. Da, wie bereits hervorgehoben, der Zerfall der Acetylessigsäure in Aceton und Kohlensäure gar nicht in Störungen des Organismus begründet zu sein braucht und eventuell nach Massgabe unbestimmbarer Verhältnisse erst in der Harnblase erfolgt sein kann, kommt es im gegebenen Falle bloss darauf an, das Verhältnis der darstellbaren Oxybuttersäuremenge gegenüber dem Gesamtquantum Aceton festzustellen, welches als E- und Produkt neben der Buttersäure aus dem in bestimmter Zeit abgesonderten Harn gewonnen werden kann. Aceton und Acetylessigsäure erscheinen unter diesen Verhältnissen hinsichtlich ihres Auftretens im Harn einfach nebeneinander geordnet.

Auf Grund klinischer Beobachtungen steht nun aber fest, dass die unter bestimmten Verhältnissen als kontinuierlich anhaltende Abweichung für sich eintretende Acetonurie prognostisch eine weniger schwere Affektion darstellt, als die Ausscheidung von Acetylessigsäure mit oder ohne gleichzeitiger Exkretion von β-Oxybuttersäure. Häufig geht auch die Acetonurie in Fällen, welche im vorgerückteren Krankheitsstadium mit der Ausscheidung aller drei Verbindungen verknüpft sind, zeitlich voraus. Es ist ferner analytisch durch v. Jaksch nachgewiesen, dass mit dem Auftreten der Acetylessigsäure das präformierte Aceton im Harn verschwinden kann.

Zu einer Zeit, als das Vorkommen der Oxybuttersäure im Harn

noch nicht nachgewiesen war, hat nun v. Jaksch zur Erklärung dieses differenten klinischen Verhaltens folgende Hypothese aufgestellt:

Wenn Aceton im Körper in vermehrter Menge auftritt, ruft es Vergiftungssymptome hervor. Ist diese Menge enorm gross, vereinigt sich das Aceton mit den aus der Eiweissspaltung resultierenden Säuren, besonders mit Ameisensäure, und so entsteht die Acetylessigsäure. Zum Teil aber auch mit einer Reihe anderer Säuren, so dass jene übrigen (sauren) Verbindungen gebildet werden, welche oxydiert, Aceton liefern. Die Abnahme des Acetons im Harn bei gleichzeitigem Erscheinen der β-Oxybuttersäure wäre dann allerdings leicht verständlich, indem das Aceton bei Bildung der Oxybuttersäure Anwendung gefunden haben muss. Wie alle übrigen Autoren vermag nun aber auch v. Jaksch der Acetylessigsäure keine (erhebliche) spezielle Giftigkeit zu vindizieren. Giftig sei immer nur das Aceton. Die Diaceturie wäre bloss ein Ausdruck dafür, dass der Organismus mit so grossen Mengen von Aceton überladen ist, wie sie zur Hervorbringung schwererer toxischer Symptome ausreichend sind.

Seitdem jedoch die β-Oxybuttersäure unter den hier in Betracht kommenden Verhältnissen im Blut und Harn nachgewiesen worden, wird a priori kaum jemand mehr im Zweifel bleiben, dass diese Säure, dem Verlaufe des Stoffwechsels im allgemeinen entsprechend, die Vorstufe der Acetylessigsäure und des Acetons im Körper bildet. Abgesehen von den in den obenstehenden Zeilen angeführten chemischen Beziehungen der drei Verbindungen ist folgender Thierversuch ausschlaggebend für diese Auffassung:

Wenn bei der Oxydation der β-Oxybuttersäure im Organismus wirklich Acetylessigsäure, bezw. Aceton als Zwischenstufen entstehen und in der Norm sofort weiter zersetzt werden, so kann man erwarten, dass, wenn man bei Tieren (durch Vergiftung mit Kohlenoxyd) eine möglichst einfache und direkte Hemmung der Oxydationen herbeiführt, diese Zwischenstufen in Körpersäften und Exkreten nachzuweisen sein werden. Araki, welcher auf Grund dieser Überlegung mit Kohlenoxyd vergifteten Hunden, Kaninchen und Fröschen die Oxybuttersäure als Natriumsalz beibrachte, konnte in der That Aceton, bezw. Acetylessigsäure in den Harnen auffinden.

Mit dieser Anschauungsweise kommt man zunächst über den Widerspruch in der v. Jaksch'schen Hypothese hinweg, die einerseits bei der Diaceturie das ursprünglich vorhandene Aceton eine Verbindung eingehen lässt, so dass kein präformiertes Aceton mehr in den Harn eintritt, und andererseits doch wieder das Aceton trotz seiner Überführung in Acetylessigsäure, Oxybuttersäure u. s. w. als das ausschliesslich toxisch wirkende Agens hinstellt. Auch ist es damit leicht erklärlich, dass in einer bestimmten Reihe von Fällen die Oxybuttersäure noch vollständig zu Aceton oxydiert wird, während in einer Reihe schwererer Fälle die Oxydationen nicht mehr über die Oxybuttersäure hinausgehen. In der Menge der im Körper ange-

häuften Oxybuttersäure und sonstigen Säuren, beziehungsweise in der grösseren Intensität der Säurautointoxikation überhaupt, ist nach Massgabe der Untersuchungen Chvosteks ein ausreichender Grund für diese Oxydationshemmung gegeben. Wie auch sonst vielfach unter pathologischen Verhältnissen bewegt sich hier der tierische Chemismus in einem Circulus vitiosus. Die Vermehrung der Säuren in der Ökonomie, welche von einem Gesichtspunkte aus an sich schon eine Retardation der Verbrennungsprozesse bedeutet, wirkt, sobald sie eine bestimmte Höhe erreicht, selbst wieder oxydationshemmend.

Die Acetonurie (Acetonämie) als klinisches Symptomenbild verliert dann natürlich ihre selbständige pathologische Stellung, sie ist nur der Ausdruck einer gewissen Form der Säureautointoxikation in gelinderer Intensität. So wird die Thatsache verständlich, dass Eiweisszerfall (Stickstoffausscheidung) und Acetonurie im gegebenen Falle nicht direkt proportional sind, während ein annähernder Parallelismus zwischen Ammoniakausscheidung, (welche bereits an einer früheren Stelle als Mass der Säurevergiftung bezeichnet werden konnte), und dem im Harn erscheinenden Aceton erfahrungsgemäss die Regel bildet. So erklärt sich die weitere Thatsache, dass die Fälle von (hochgradiger) Acetonurie auch solche von herabgesetzter Blutalkalescenz sind. Und endlich wird auf diese Art begreiflich, dass wenigstens die reinen Abarten der Acetonurie, z. B. die febrile, thatsächlich durch Alkalizufuhr eingeschränkt werden kann. Überflüssig erscheint nach derselben Anschauungsweise die Aufstellung einer immer länger werdenden Reihe gesonderter klinischer „Formen“ der Acetonurie.

Aceton ist auch unter normalen Bedingungen in allerdings nur sehr geringen Mengen im Harn von Menschen und Tieren gefunden worden (physiologische Acetonurie). Acetylessig- und Oxybuttersäure dagegen erscheinen unter physiologischen Verhältnissen wohl kaum jemals in den Gewebssäften oder Exkreten.

Es braucht kaum nochmals betont zu werden, dass die Ausscheidung der drei in Rede stehenden Verbindungen in letzter Linie als Oxydationshemmung sich darstellt. Der gesunde Organismus verbrennt alle diese Substanzen leicht und vollständig zu Kohlensäure. Das bereits erwähnte Tierexperiment von Araki beweist aber natürlich nicht, dass in klinischen Fällen das Auftreten dieser Substanzen lediglich durch eine Behinderung der Oxydationen und zwar infolge Sauerstoffmangels der Gewebe bedingt ist! Sauerstoffmangel existiert in allen hier in Betracht kommenden klinischen Fällen im Organismus durchaus nicht, ebensowenig eine allgemeine Oxydationsstörung. Es handelt sich vielmehr um eine beschränkte Oxydationsstörung in ganz spezieller Rich-

tung, für welche wahrscheinlich auch noch anderweitige besondere Nutritionsstörungen, deren Lokalisation in bestimmten Organen anzustreben ist, mit verantwortlich sein werden.

Bestimmtes über die Herkunft der drei genannten Verbindungen im Organismus, beziehungsweise über die Art dieser angenommenen besonderen Stoffwechselstörung, lässt sich gegenwärtig allerdings nicht behaupten.

Die ältere Prager Schule (Petters, Kaulich) und Markownikow hatten vermutet, dass — wenigstens bei den Diabetikern — das Aceton unter dem Einfluss eines Fermentes (im Darm) aus den Kohlenhydraten hervorgehe. Külz hielt für wahrscheinlich, dass die Oxybuttersäure ein normales Oxydationsprodukt des Traubenzuckers darstellt. Gegenüber solchen a priori nicht ganz unwahrscheinlichen Vermutungen erscheint es nur auffallend, dass thatsächlich die Acetonacidurie durchaus nicht parallel zu gehen pflegt mit der Zuckerausscheidung im Harn, ja, dass Jahre lang bei reichlicher Zuckerausfuhr die Oxybuttersäure fehlt. Bei absoluter Fleischdiät tritt dagegen selbst unter physiologischen Bedingungen Acetonurie ein und gerade von den Kohlenhydraten ist festgestellt, dass sie unabhängig von eventuellen Beeinflussungen des Stickstoffumsatzes die Acetonausscheidung herabdrücken. Überhaupt tritt die hier in Betracht kommende Form der Säureintoxikation vielfach unter Verhältnissen ein, in denen der Kohlehydratstoffwechsel wesentliche Abweichungen sonst nicht darbietet.

Hierdurch erscheint die ziemlich allgemein bevorzugte Anschauung näher gerückt, nach welcher die Oxybuttersäure ein Spaltungsprodukt der Eiweisskörper ist. Auch hier sei, wie bereits gelegentlich der Besprechung der Milchsäure im Chemismus der Autointoxikation nur betont, dass eine ganz prinzipielle Trennung der Frage, ob das Aceton, bezw. die β-Oxybuttersäure von den Kohlenhydraten des Organismus oder von dem N-freien Reste des Eiweissmoleküles herzuleiten sei, unnötig ist: Die Eiweissstoffe sind eine Quelle für die Kohlenhydrate des Körpers. Als entfernter Grund gelten die von Gautier und Etart über die Bildung von Krotonsäure bei der Zersetzung der Eiweisskörper angestellten Untersuchungen für das Entstehen verwandter Säuren ausEiweiss im Organismus. Das Auftreten von Aldehyden (Acetaldehyd, Butylaldehyd) bei Oxydation der Eiweissstoffe könnte vielleicht ebenfalls dafür verwertet werden. Mehr Berücksichtigung verdienen aber wohl die Spaltungsprodukte speziell derjenigen Eiweisskörper, die beim Aufbau der tierischen Zelle hervorragend beteiligt sind. Es ist nun in der That A. Kossel gelungen, einer aus Thymus gewonnenen Nukleïnsäure durch Säurebehandlung in relativ reichlicher Menge Lävulinsäure, als Acetylpropionsäure eine Homologe der Acetylessigsäure, abzuspalten. Die Versuche Weintrauds, diese übrigens nicht spezifisch giftige Säure mit dem Auftreten der Diaceturie und Acetonurie in Beziehung zu bringen, hatten insofern ein Ergebnis, als im Harn der Versuchstiere nach Verabreichung grösserer Mengen von Lävulinsäure eine die Acetonreaktion gebende flüchtige Substanz erschien. Die Mengen des ausgeschiedenen Acetons waren allerdings gering. Acetylessigsäure konnte nicht nachgewiesen werden. Wichtiger als diese vereinzelten analytischen und experimentellen Erfahrungen scheint vorläufig die

klinische Thatsache, dass fortgesetzte exklusive Eiweissdiät das Eintreten der Säureintoxikation begünstigt.

Vielfach sind als ausschlaggebende Bedingungen, unter welchen im Organismus aus Eiweiss Oxybuttersäure und Aceton entstehen, zwei Momente diskutiert worden: 1. die abnorm grosse Zersetzung von cirkulierendem Eiweiss bei reichlicher Fleischzufuhr, und 2. der pathologische Zerfall von Organeiweiss. Gewisse Beziehungen zwischen krankhaftem Gewebszerfall und der Bildung der genannten Verbindungen mögen bestehen. Entscheidend scheinen aber beide Momente nicht zu sein. Fest steht, dass bei Diabetikern auch ohne sehr reichliche Fleischkost Acetonurie zu beobachten ist, und in einem Diabetesfalle Weintrauds blieb der Kranke trotz fortgesetzter Oxybuttersäure- und Acetonausscheidung im Stickstoffgleichgewicht!

Wenn man einem bestechenden Ideengange Minkowski's folgen will, hängt das Erscheinen der Oxybuttersäure vielleicht mit Störungen der normalen Zuckerbildung aus Eiweiss im Körper zusammen. Die Oxybuttersäure könnte entstehen, wenn an dem N-freien Rest der gespaltenen Eiweisskörper die Zuckerbildung nicht im physiologischen Umfange erfolgt. Dass die Säure eine normale Vorstufe bei der Synthese des Zuckers ist, erscheint dabei minder wahrscheinlich, als dass sie erst dann entsteht, wenn die Bildung von Zucker pathologischerweise behindert ist.

Über das Verhalten der anderweitigen in Betracht kommenden organischen Säuren bei der Form der Autointoxikation, welche speziell durch Auftreten der Oxybuttersäure und ihrer Derivate charakterisiert erscheint, ist wenig bekannt. Besonders auffallend ist die geringe Zahl von Fällen, in denen in Oxybuttersäureharnen auch Fleischmilchsäure sich nachweisen lässt. Hiermit stimmt die experimentelle Erfahrung überein, dass in den Muskeln durch Pankreasexstirpation diabetisch gemachter Tiere die Milchsäure nur in auffallend geringer Menge vorhanden ist. Dagegen erscheinen in allen hier zu betrachtenden pathologischen Prozessen öfter die niederen Fettsäuren in vermehrter Menge im Urin.

Die β-Oxybuttersäure, beziehungsweise ihre angeführten Derivate, die Acetylessigsäure und das Aceton, erscheinen zunächst (alle oder zum Teile) im Chemismus mehrerer experimentell hervorrufbarer pathologischer Zustände. Obzwar die Mengen, in welchen die genannten Verbindungen dort auftreten, durchaus nicht ausschlaggebend sind, um ein paroxysmales Vergiftungsbild zu verursachen, enthalten diese experimentell pathologischen Prozesse doch im mehrfachen Betracht Andeutungen und Winke auch für die uns klinisch meist interessierenden Säureintoxikationen.

Zunächst käme hier das allerdings noch recht fragliche Beispiel einer

durch Exstirpation des Plexus coeliacus bei Kaninchen und Hunden erzeugbaren Acetonurie zu erwähnen.

Lustig hat bei den genannten Tiergattungen, bei ersteren in überwiegender Zahl, unter aseptischen Kautelen den Plexus coeliacus exstirpiert. Alle Versuche, in denen die Wundheilung nicht tadellos war, wurden eliminiert. Die meisten Tiere starben in der zweiten bis dritten Woche nach der Operation. Starke Abmagerung, trotzdem die Fresslust und Verdauung der Versuchstiere bis kurz vor dem Tode ungestört blieb, bildete das hervorstechendste Symptom des Krankheitsbildes. Nachdem der Harn in den ersten Tagen nach der Operation zuckerhaltig gewesen war, trat Aceton auf, welchem später Eiweiss folgte. Die Harnmenge nahm ab und es zeigte sich ein Nierenepithelien und Blut enthaltendes Sediment. Die meisten Tiere gingen, ohne dass besondere Erscheinungen vorausgegangen wären, plötzlich zu Grunde. Bei zwei Tieren, die den Eingriff überlebten, verschwanden die Acetonurie und die Albuminurie allmählich.

Lustig, der eine gleichartige Affektion auch hatte erzeugen können, indem er Kaninchen mehrere Gramm Aceton pro die durch Inhalation oder per os zuführte, trug kein Bedenken, anzunehmen, dass das nach dem Eingriff in den Säften der Versuchstiere kreisende reichliche Aceton Ursache der Albuminurie, der Nephritis und selbst des unter komatösen Erscheinungen schliesslich erfolgenden Todes sei. Über die Entstehungsart, bezw. über die Bildungsstätte des Aceton in seinen Versuchen enthielt sich Lustig jeder Vermutung.

Peiper, welcher Lustigs Versuche bei 15 Kaninchen wiederholte, konnte die bis zum Marasmus sich steigernde Abmagerung der Versuchstiere bei gesteigerter Fresslust bestätigen. Er beobachtete ferner ausgesprochene Stuhlretardation. Melliturie fand sich nur in den ersten Tagen. Die von Lustig behauptete Acetonurie und Albuminurie vermochte Peiper bei Wochen hindurch fortgesetzter Untersuchung nur bei zwei Kaninchen in ganz geringem Grade nachzuweisen. Lustig hatte sich zur Prüfung auf das Vorhandensein von Aceton der bekannten Methoden von Legal und Le Nobel bedient. Peiper wendet das zuverlässige und scharfe Verfahren nach Lieben, Reynolds und Gunning an und ist nicht abgeneigt, in der Verschiedenheit des eingeschlagenen Reaktionsverfahrens den Grund zu suchen, dass er andere Resultate gefunden. Die Nephritis in den Experimenten Lustigs möchte Peiper aus der Verwendung des Sublimats zur Desinfektion des Operationsfeldes erklären.

Wenn nun auch Lustig auf Grund neuer, an Hunden und Kaninchen ausgeführter Versuche mit ausreichenden Methoden des Acetonnachweises nochmals für Acetonurie als Folge der Ausrottung des Plexus coelianus eingetreten ist, kann man dieses Symptom nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse doch nicht als etwas Konstantes und Charakteristisches gelten lassen. Wo nach dem genannten Eingriff Acetonurie gelegentlich als Begleiterscheinung neben den übrigen vorherrschenden Symptomen beobachtet wird, ist zur Erklärung zunächst an die enorme Beeinträchtigung in den Funktionen des Darmes zu denken,

welche in derartigen Experimenten ja auch die Todesursache wird. Wir werden später noch sehen, wie hervorstechend wenigstens in der menschlichen Pathologie Digestionsstörungen verschiedener Art für die Entstehung der Säureintoxikation (Acetonurie) in Betracht kommen.

Unter solchen Verhältnissen können weitere Angaben Lustigs, dass auch Resektion der beiden Nn. splanchnici, Exstirpation des Plexus abdominalis leichte transitorische Acetonurie verursacht, kein besonderes Interesse beanspruchen. Nur ganz beiläufig sei schliesslich erwähnt, dass Oddi bei fünf Hunden nach der Cl. Bernardschen Piqûre neben Glykurie auch sieben bis neun Tage lang anhaltende, dann verschwindende Acetonurie beobachtete. Die Tiere zeigten stärkeren Gewichtsverlust trotz auffallender Gefrässigkeit. Das gleiche Resultat sollen auch Einschneiden des einen Hirnschenkels, einseitige Exstirpationen im Bereiche der motorischen Rindenfelder, Entfernung eines Kleinhirnlappens haben!

Litteratur.

1. Lustig, A, Arch. p. l. Scienze Mediche. Bd. 13. S. 129.
2. Peiper, E., Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 17. S. 498.
3. Lustig, Lo Sperimentale. Bd. 45. S. 435.
4. Oddi, R., Ebendaselbst. Bd. 45. S. 458.

Bedeutungsvoller ist die Ausscheidung der in Rede stehenden Verbindungen beim künstlichen Phlorhidzin- und beim Pankreasdiabetes.

Im Phlorhidzin, einem in der Wurzelrinde verschiedener Fruchtbäume sich findenden Glykosid, hat v. Mering eine Substanz gefunden, welche per os oder subkutan (auch intravenös) eingeführt bei Gänsen, Hunden, Kaninchen und auch beim Menschen Glykosurie hervorruft. Die Menge des ausgeschiedenen Zuckers ist dabei unabhängig von der Nahrung. Die Vermittelung der Leber, des Leberglykogens und der Kohlenhydrate des Organismus überhaupt sind für das Zustandekommen der Zuckerausscheidung nicht erforderlich. Im Hungerzustand geht dieser experimentelle Diabetes mit gesteigerter Harnstoffausscheidung, also mit erhöhtem Eiweisszerfall einher. Es besteht kaum ein Zweifel, dass der ausgeschiedene Zucker bei den kohlenhydratfreien Tieren direkt vom eingeschmolzenen Eiweiss herrührt. Die im Harn erscheinende Zuckermenge stellt bei entsprechend gewählten Versuchsbedingungen das höchste Zuckerquantum dar, dessen Entstehung aus dem umgesetzten Eiweiss theoretisch möglich ist.

Beim Studium der Reaktion kohlenhydratfreier Tiere auf Phlorhizinzufuhr machte nun v. Mering die Beobachtung, dass einer der vier nach langer Hungerperiode mit dieser Substanz vergifteten Hunde einen dem Coma diabeticorum ähnlichen Zustand darbot und dass bei zweien der Hunde Ausscheidung relativ grosser Mengen von Aceton und β-Oxybuttersäure nebst Vermehrung der Ammonausscheidung im Harn nachweisbar war.

Das Symptomenbild bei dem komatösen Versuchstier war folgendes: Es lag auf der Seite, konnte nicht stehen, reagierte auf wiederholtes lautes Anrufen nicht. Mitunter traten leichte Zuckungen am ganzen Körper auf. Dargereichtes Futter nahm der Hund spontan nicht. Bei künstlicher Fütterung verschluckte er sich oftmals. In der Minute erfolgten sechs bis sieben tiefe Respirationen und 150 Pulse. Der vergorene Harn drehte 1,1 Teilstriche im Zweidecimeterrohr des Soleil-Ventzkeschen Polarimeters (die quantitative Bestimmung nicht ganz einwandfrei). Die Oxybuttersäure konnte dargestellt werden. Der Harn enthielt ferner 0,24% Ammoniak und roch stark nach Aceton. Mit dem Aussetzen des Phlorhidzin, bezw. mit sistierender Zuckerausscheidung schwanden auch die komatösen Erscheinungen bald.

Unter dem Einfluss eines chemisch charakterisierbaren Giftes kommt es also zum Übertritt von Zucker in den Harn und bisweilen daneben zur Säureintoxikation. Leider können wir uns über die nähere Art des Vorganges kaum eine bestimmtere Vorstellung bilden und noch weniger den Zusammenhang der Glykurie und der Säurevergiftung durchschauen. Die Zuckerbildung aus Eiweiss, welche an sich jedenfalls einen normalen Vorgang im Organismus bezeichnet, ist, chemisch betrachtet, gewiss ein komplizierter Prozess, bei welchen neben Spaltungen und Oxydationen vielleicht auch Synthesen eine Rolle spielen. Auch ist der Umfang dieser normalen Zuckerproduktion aus dem N-freien Rest der Eiweisskörper selbst nicht halbwegs bestimmt zu schätzen. Dass ein Gift eine solche Summe von chemischen Aktionen ungenügend oder abweichend von statten gehen macht, ist a priori ganz wohl begreiflich.

Wegen des vielfach beobachteten Fehlens der Hyperglykämie bei der Phlorhidzinvergiftung, und weil die Nierenexstirpation nach Einführung von Phlorhidzin nur eine geringere Erhöhung des Zuckergehaltes zur Folge hat, als beispielsweise die Abtragung des Pankreas, hat man allerdings annehmen zu müssen geglaubt, dass jenes Gift Glykurie verursacht, ohne eine Hauptrichtung der chemischen Stoffbewegung im Körper direkt zu stören. Diese Annahme ist aber wohl eine irrige. Denn das Dogma Cl. Bernards, welches die Hyperglykämie als unerlässliche Vorbedingung der diabetischen Glykosurie bezeichnet, ist durch die Beobachtungen von Seegen und Andern widerlegt. Der genügend festgestellte Schwund des Leberglykogens beim Phlorhidzindiabetes und die Fettinfiltration der Leber sprechen ferner gleichfalls eher für eine Störung des Zuckerumsatzes im Körper unter dem Einflusse dieses Giftes, welches sich also wie ein abnormes Histozym zu verhalten scheint. Vielleicht handelt es sich um eine raschere, beziehungsweise absolut erhöhte Produktion von Zucker aus Eiweiss. Den bekannt gewordenen Thatsachen nicht widersprechend wäre auch die Annahme, dass

die Oxybuttersäure und die ihr verwandten Verbindungen indirekt auf dem chemischen Wege liegen, welchen der N-freie Eiweissrest zur Dextrose schreitet, indem diese Säuren eine Oxydationsstufe anderweitiger (abnormer?) intermediärer Produkte darstellen. Das komatöse Versuchstier v. Merings zeigte allerdings keine auffallend herabgesetzte Zuckerausscheidung vor dem Eintreten dieses Symptoms.

Litteratur.

1. v. Mering, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 16. S. 431.
2. Cremer, M. und Ritter, A., Zeitschr. für Biolog. Bd. 29. S. 256.
3. Minkowski, Archiv für exp. Pathologie. Bd. 31. S. 85.
4. Rosenfeld, G., Zeitschrift f. klin. Medizin. Bd. 28. S. 256.

Auch im Verlauf des Diabetes nach Pankreasexstirpation können beträchtliche Mengen von Oxybuttersäure, Acetylessigsäure und Aceton im Harn erscheinen.

Eine regelmässige Folge der Operation bildet das Auftreten dieser Verbindungen jedoch nicht, Minkowski hat ihr Vorhandensein im Harn nur in fünf Fällen mit Bestimmtheit nachweisen können. In dreien von diesen fünf Fällen erschien die Oxybuttersäure erst, als der Diabetes bereits wochenlang bestanden und zu allgemeiner Hypotrophie geführt hatte. In den beiden anderen Fällen trat die Eisenchloridreaktion relativ bald nach der Operation ein; die beiden Tiere gingen auch bald zu Grunde: sie hatten alle Nahrung erbrochen. Die Obduktion wies Magengeschwüre, Knickung des Duodenums (durch Narben) als Komplikationen nach. Die Menge der ausgeschiedenen Oxybuttersäure war selbst in den vorgeschrittenen Stadien des experimentellen Diabetes nur eine mässige: in einem Falle fand Minkowski in dem 24stündigen Harnquantum etwa 4 g, in den anderen Fällen bloss 0,5—2 g. Dass nach Pankreasabtragung diabetisch gewordene Hunde die in ihrem Körper entstehende Oxybuttersäure noch teilweise zu oxydieren vermögen, hat der direkte Versuch erwiesen. Der Harn eines solchen Hundes, welchem 10 g reines oxybuttersaures Natron verabreicht worden waren, enthielt (bei alkalischer Reaktion) nur wenig linksdrehende Substanz, aber reichlich Aceton bezw. Acetylessigsäure.

Hinsichtlich des Auftretens der Oxybuttersäure im experimentellen Pankreasdiabetes scheinen ähnliche Erwägungen am Platze, wie bei der Phlorhidzinglykurie. Von Bedeutung scheint es, dass bei dem erstgenannten die Säuren erst zu einer Zeit erscheinen, in welcher die Zuckerausscheidung abnimmt. Es sei auch nicht unterlassen, nochmals auf die auffallend geringe Menge der Milchsäure in den Muskeln nach Pankreasexstirpation zu verweisen, eine Thatsache, die bereits an früherer Stelle erwähnt wurde.

In einem Falle, in welchem das diabetische Versuchstier nach 22 Tagen getötet worden war, erhielt Minkowski aus 800 g eine Stunde post mortem verarbeiteter Muskeln nur 0,2 g Zinklaktat.

Litteratur.

1. Minkowski, Archiv für exp. Pathologie. Bd. 31. S. 86.

D. Die Krankheitsformen des Menschen, in deren Verlauf Säureautointoxikation infolge von Anhäufung der β-Oxybuttersäure und der ihr verwandten Verbindungen eintritt.

Klinisches Material zum Studium einschlägiger Fragen der Selbstvergiftung liefern akute und noch viel häufiger chronische Krankheitsprozesse des Menschen. Am schwierigsten zu beurteilen sind in pathologischem und selbst in rein kasuistischem Betracht gewisse akute, anscheinend selbständige (kryptogenetische) Formen, sowie akute Psychosen. Besser, aber deshalb nichts weniger als vollständig, beurteilen wir die zu grösserer oder geringerer Intensität anwachsende Säureintoxikation im Diabetes, im Verlaufe der febrilen Infekte, bei Krebskranken, bei progressiv anämischen Individuen, bei Leukämikern und im Anschluss an verschiedene aus anderen Gründen entwickelte Formen vorgeschrittener Inanition.

Alle Bemühungen, die vorstehend genannten, sonst vielfach auseinanderstrebenden Prozesse unter gleichen Gesichtspunken einander hinsichtlich der Genese näher zu bringen, haben bisher wenig Erfolg gehabt. Als gemeinsam im Krankheitsbilde wurden besonders folgende Momente diskutiert. Abgesehen von der seltenen kryptogenetischen Form und derjenigen im Ablaufe fieberhafter Krankheiten handelt es sich um Prozesse mit meist ausgesprochen chronischem, zu progressiver konstitutioneller Hypotrophie (Kachexie) führenden Decursus. Der Umstand, ob febril oder nicht, scheint kaum ausschlaggebend. Wenn man sich bloss an das Schlussresultat hält, so ist der Charakter des Stoffwechsels der meisten hier in Betracht kommenden Krankheiten vorzugsweise dadurch bezeichnet, dass grössere oder geringere Mengen von organisiertem Eiweiss auch unter Bedingungen abgeschmolzen werden, welche dem gesunden Menschen Erhaltung, bezw. Vermehrung des Eiweissbestandes sichern. Die Bedeutung dieses Kriteriums ist aber deswegen vermindert, weil unter den hier einschlägigen klinischen Bedingungen der Eiweissumsatz im Organismus und die Intensität der Säureintoxikation keineswegs direkt parallel verlaufen. Die Bildung von Aceton, Acetylessigsäure und Oxybuttersäure ist fortgesetzt möglich, obwohl die betreffenden Kranken eventuell nur mässig grosse Eiweissmengen geniessen und sich im Stickstoffgleichgewicht befinden. Ich selbst habe sogar bei Rekonvalescenten nach febrilen Infekten mehrere Tage Oxybuttersäureausscheidung beobachtet! Die wiederholt gemachte Behauptung, nach

welcher Diaceturie (Acetonurie) zum Schwinden gebracht wird, wenn man den Kranken soviel N-freie Nahrung zuführt, dass das Körpereiweiss geschützt bleibt, ist nicht für alle Fälle einwandfrei nachgewiesen. Der Umstand, dass Nahrungsaufnahme die Acetonurie eher herabsetzt, wobei den einzelnen Nahrungsstoffen immerhin eine verhältnismässig verschieden grosse Wirkung (die grösste den Kohlenhydraten) zukommen mag, spricht vor allem nur dafür, dass die in Rede stehenden Verbindungen nicht einfach aus dem physiologischen Abbau der Nahrungsmoleküle hervorgehen. Die fehlende direkte Abhängigkeit der Intensität der Säurevergiftung von der Zahl der zersetzten Eiweissmoleküle und die (bereits hervorgehobene) Thatsache, dass in den einschlägigen Krankheitsformen Sauerstoffmangel im Organismus meist nicht nachweisbar ist, bringt uns die Annahme eines speziellen fehlerhaften Chemismus des N-freien Restes der umgesetzten Eiweisskörper näher. Wollte man aber etwa im Hinblick auf die oben erwähnte chemische Abstammung der Lävulinsäure aus dem Nukleohiston das Auftreten der Oxybuttersäure und der verwandten Verbindungen an die Umsetzung speziell der Nukleinsubstanzen knüpfen, so fehlt wenigstens vorläufig die Kongruenz und ebenso jedwede sonstige bestimmbare Beziehung der Säurevergiftung mit einem reichlicherem Auftreten der aus den Zellkernen stammenden Alloxurkörper im Organismus völlig. Letzteres bildet im Gegenteil für sich das charakteristische Symptom einer ganz abweichenden sauren Dyskrasie (Harnsäuredyskrasie).

Im Symptomenbilde der hierher gehörigen Krankheitsprozesse spielt ferner die Anämie eine Rolle. Doch wird es heute wohl kaum jemand mehr unternehmen, mit Riess die Ursache des bei allen früher genannten Erkrankungsformen möglichen terminalen Symptomenbildes (Koma) auf rasch eintretende Hirnanämie zurückzuführen. Die komatös endenden Diabetiker brauchen gar nicht stark anämisch zu sein und gerade die mit profuser Hämatemesis jäh abschliessenden Fälle von Carcinoma ventriculi bieten den massgebenden Symptomenkomplex des Coma der Carcinomatösen nicht ausgeprägt dar. Wenn somit auch schwere (perniciöse) Anämie mit ähnlichen nervösen Affektionen (Coma) enden, ist die Anämie nicht die direkte Ursache der letzteren.

Weiterhin beobachtet man in der Mehrzahl der einschlägigen Krankheitsprozesse noch mehr oder weniger ausgedehnte Verfettungen gewisser parenchymatöser und auch muskulöser Organe. Unsere theoretischen Erörterungen über diese pathologischen Prozesse bewegten sich deshalb seit A. Fränkels Untersuchungen über die Folgen schwerer experimenteller Dyspnoe vielfach innerhalb der Formel: Sauerstoffmangel und deshalb gesteigerter Stickstoffumsatz, Fettdegeneration, retardierte Oxydation der or-

ganischen Säuren. Mit dieser einfachen Formel aber kommen wir nicht weiter. Die erste Supposition, der Sauerstoffmangel, fällt hier zu allererst weg. Die Physiologie der normalen Ernährung kennt ferner keine Fettbildung aus Eiweiss. Die pathologischen akuten Fettansammlungen in einzelnen Organen jedoch sind vielfach blosse Fettmetastasen. Selbst bei der Phosphorintoxikation ist eine wirkliche Zunahme der Fette im Gesamtorganismus nicht unzweifelhaft nachgewiesen. Das metastasierende „Fett" stammt vermutlich meist aus den Blutkörperchen und dem Toldtschen Fettgewebe.

Die Toxikologie hat nun aber bereits eine ganze Reihe von Giften nachgewiesen, welche im Organismus bei normalem Sauerstoffvorrat in Blut und Geweben erhöhten Zerfall von organisiertem eiweisshaltigen Material (und gleichzeitig eine Steigerung der Harnstoffausfuhr) Zerfall der roten Blutkörperchen, Gewebsverfettung, Albuminurie, Auftreten von abnormen Säuren im Blute und Sinken der Blutalkalescenz als koordinierte Störungen bewirken. Wir werden somit den Thatsachen der menschlichen Pathologie keinen Zwang anthun, wenn wir als Punctum saliens in den oben zusammengestellten krankhaften Prozessen die Resorption von in bestimmten Geweben gebildeten abnormen Umsetzungsprodukten und die Wirkung pathologischer Histozyme (im weitesten Sinne dieser Bezeichnung) annehmen. Eine Hauptquelle dieser Gifte müssen wir nach einer sorgfältigen klinischen Analyse der hierhergehörigen pathologischen Prozesse mit Senator im Darmkanal vermuten.

Die Oxybuttersäure, beziehungsweise die ihr chemisch verwandten Verbindungen (Acetylessigsäure, Aceton) werden in allen den mehrfach erwähnten Krankheitsprozessen gelegentlich zu einem Grade im Organismus angehäuft, dass die Blutalkalescenz nachweislich absinkt und sonstige Erscheinungen von Autointoxikation resultieren. Inwiefern gewisse terminale, paroxysmenartig oder subakut erscheinende und vorwiegend nervöse Symptomenkomplexe mit Somnolenz und Koma ausschliesslich und direkt mit der Säurevergiftung zusammenhängen und inwieweit anderweitige, beziehungsweise mehrfache Ursachen konkurrieren, ist nicht für alle einschlägigen Fälle bestimmt festgestellt.

a) Diabetes mellitus und Säureintoxikation.

Bei der Säureautointoxikation der Diabetiker ist zunächst der Nachweis überschüssiger Produktion bestimmter Säuren im Körper und deren vermehrte Ausscheidung im Harn mit grosser Sicherheit erbracht und dieselbe quantitativ genau studiert. Dies gilt vor allem hinsicht-

lich der in erster Linie in Betracht kommenden Säuren, der β-Oxybuttersäure und der Acetylessigsäure und hinsichtlich des schon oft erwähnten Derivates derselben, des Acetons.

Entdeckt im Diabetikerharn wurden die drei genannten Verbindungen in der umgekehrten Reihenfolge, als in der sie hier, ihrer Dignität entsprechend, aufgezählt worden sind. Petters, Assistent des älteren Prager Klinikers v. Jaksch, beschäftigte sich anlässlich eines beobachteten Falles von Coma diabeticorum zuerst mit der Ausmittelung jenes „geistig" riechenden Körper im Harn, der bei Diabetikern schon wiederholt früher, jedoch immer bloss mit dem Geruchsinn, konstatiert war. Das Resultat seiner unter Lerchs Leitung ausgeführten Untersuchung war, dass aus Harn und Blut ein Körper gewonnen wurde, welcher nach seinen physikalischen Eigenschaften und nach seinem chemischen Verhalten gegen Schwefelsäure und Ätzkali für Aceton gehalten werden musten.

Kaulich, Petters Nachfolger, verfolgte den Gegenstand weiter. Er stellte zunächst — gleichfalls im Laboratorium Lerchs — die fragliche Verbindung aufs neue dar und wies durch Elementaranalyse und Siedepunktsbestimmung nach, dass es chemisch identisch sei mit Aceton. Tollens hat dann später auch die Dampfdichtebestimmung zur vollkommenen Sicherstellung der Identität nachgetragen.

Hinsichtlich der Säuren hat zuerst R. v. Jaksch die bereits von Tollens geäusserten Vermutungen über die Form, in welcher die durch Gerhardt neben Aceton entdeckte eisenchloridrötende Substanz im Diabetikerharn enthalten ist, die nötige analytische Unterlage gegeben. Auf den Umstand hin nämlich, dass der damals gleichzeitig von Geuther dargestellte Acetylessigsäure-Äthyläther (Acetessigester $CH_3—CO-CH_2—COOC_2H_5$) dieselbe burgunderrote Farbe annimmt auf Zusatz von Eisenchlorid und leicht eine Spaltung in gleiche Moleküle Alkohol, Aceton und Kohlensäure erfährt, hatte Gerhardt in der fraglichen Substanz diesen Äther vermutet und letzteren als Quelle des Acetons im Körper bezeichnet. Vielfache, zur Lösung der Frage nach der Herkunft des Acetons im Diabetikerharn gemachte Untersuchungen führten aber, dieser Anschauung entgegen, zu der Erfahrung, dass jener Körper nur aus angesäuertem Urin in Äther überging, wodurch er sich als Säure charakterisierte. Auch fand Tollens unter den Zersetzungsprodukten keinen Alkohol. Den vollen Beweis der sauren Natur der eisenchloridrötenden Verbindung lieferte nun R. v. Jaksch, indem er das Ammon-, Baryum-, Zink- und in grösserer Menge das Kupfersalz der Säure darstellte, und das letztere, allerdings in nicht völlig reinem Zustande, analysierte. Ausserdem fand er, dass die aus dem Harn gewonnene Säure sich identisch zersetzt, wie die mittlerweile von Ceresole dargestellte freie Acetylessigsäure: die wässerige Lösung ihrer Salze liefert nämlich bei der Destillation für sich oder mit Säuren Aceton und Kohlensäure.

Nachdem ferner Hallervorden in der Naunynschen Klinik (Königsberg), da er die Ammonausscheidung im Harn unter pathologischen Verhältnissen studierte, bei einer Reihe von Diabetikern eine bedeutende Steigerung derselben nachgewiesen, es dabei aber noch unentschieden gelassen hatte, ob hier eine Zunahme der nicht organischen Säuren vorliege oder ob saure Produkte des (Kohlenhydrat- [?])

Stoffwechsels das Ammoniak an sich reissen und nach aussen führen, gelangte Stadelmann zu dem Schlusse, dass im Diabetikerharn eine dort bisher noch unbekannte Säure in bedeutender Menge vorhanden sein müsse. Stadelmann selbst gelang es nur, ein Umwandlungsprodukt der eigentlichen Säure zu isolieren; er erhielt nämlich eine von den Krotonsäuren (und zwar CH_3—CH—CH—COOH). Das Auftreten einer Krotonsäure im Harn musste jedoch befremden, da für das Vorkommen von Säuren aus der Reihe der ungesättigten Kohlenwasserstoffe bis dahin kein Analogon existierte. Mit Rücksicht auf das von Stadelmann bei der Isolierung angewendete Verfahren vermutete deshalb Minkowski, dass diese Säure nicht ursprünglich im Diabetikerharn vorhanden sei, sondern erst bei der Behandlung aus einer anderen Säure hervorgehe. Als solche ergab sich nun die optisch aktive β-Oxybuttersäure. Von letzterer ist bekannt, dass sie beim Destillieren mit Schwefelsäure unter Wasserabspaltung α-Krotonsäure liefert. Dadurch ist also auch der frühere Befund von Stadelmann vollständig aufgeklärt. Unabhängig von Minkowski und gleichzeitig hat Külz die Oxybuttersäure im Diabetikerharn gefunden.

Milchsäure ist im Diabetikerharn jedenfalls nur ein seltener Befund. Es liegt zwar eine gegenteilige Angabe von Bouchardat vor. Dieser wollte Milchsäure in relativ beträchtlicher Menge nachgewiesen haben: erstens bei den Diabetikern der schweren Form, wenn sie keinem strengen Regime unterworfen sind, zweitens, bei Greisen mit Glykurie, deren Blase sich unvollständig entleert, drittens wenn zuckerhaltiger Harn einige Zeit konserviert ist. Nie sind aber diese Angaben bestätigt worden. Stadelmann, der im Harn eines Diabetikers 4,5 g Gärungsmilchsäure pro Tag fand, musste auf Grund einer speziell darauf gerichteten Untersuchung die von Hallervorden ganz allgemein geäusserte Vermutung, nach welcher Milchsäureausscheidung der Grund der erheblichen Ammoniakvermehrung im Diabetikerharn sei, abweisen.

In einzelnen Fällen von Diabetes enthält der Urin flüchtige Fettsäuren. v. Jaksch konnte diesen Befund in acht untersuchten Fällen allerdings nur einmal machen.

Die spezielleren Bedingungen der Aceton- und Oxybuttersäureausscheidung im Decursus des Diabetes mellitus sind vielfach studiert und an früherer Stelle bereits teilweise erörtert.

Acetonurie kommt, dies sei nochmals betont, bei Diabetikern auch ohne reichlichen Fleischgenuss zur Beobachtung. Aceton-, Acetylessig- und Oxybuttersäureexkretion sind selbst im N-Gleichgewicht möglich. Das Verhältnis des ausgeschiedenen Acetons zum Stickstoff unterliegt Schwankungen. Nahrungsaufnahme setzt die Acetonausscheidung herab. In prognostischer Beziehung haben wir beim Diabetesden Umfang der Oxybuttersäurebildung in erster Linie beachten gelernt. Die Oxybuttersäure weist zu allererst auf das drohende Koma hin. Hirschfelds einseitige Betonung der prognostischen Bedeutung der Acetonausscheidung hat wegen des fehlenden Parallelismus zwischen dieser und der Oxybuttersäureexkretion mit Recht keinen Anklang gefunden. Bei Diabetes bewirkt die Verabreichung von Alkali unter Umständen (ohne Störung des Stickstoffgleichgewichtes) gegen

die Erwartung eine Steigerung der Acetonurie. Vielleicht hat man es hierbei mit einer oxydationsbefördernden Wirkung des Alkali zu thun. Von der in vermehrter Menge gebildeten Oxybuttersäure erscheint ein grösserer Teil als Aceton im Harn und die Oxybuttersäureexkretion als solche bleibt scheinbar unverändert. Im Fieber verhalten sich diese Dinge einfacher: dort gelingt es vielfach, durch Alkalidarreichung die Acetonurie zu verringern. Bekanntlich verschwindet die nach Kohlenhydratentziehung zu beobachtende physiologische Acetonurie sofort, wenn Kohlenhydrate wieder gereicht werden. Auch die diabetischen Aceton- und Acetylessigsäureexkrete gehen herunter bei Verabreichung von Kohlenhydraten. Man hat sich hier gedacht, dass beim Abbau der Nahrungsmoleküle (Kohlenhydratmoleküle) durch die Aktivierung von Sauerstoff eine sekundäre Oxydation dieser Verbindungen nach ihrer Bildung kommt. Glycerin setzt gleichfalls die Acetonausscheidung herab (steigert aber die Glykurie). Ob dies etwa mit der Art des Abbaues des Traubenzuckers zusammenhängt, ist nicht erforscht.

Die weitere Begründung der Analogie der diabetischen Intoxikation mit der experimentellen Säurevergiftung ist ebenso wie der Nachweis überschüssig produzierter Säuren im diabetischen Organismus vor allem das Verdienst der Schüler Naunyns. Allerdings war sich bereits Külz über die Bedeutung des Verlustes klar, welchen der Organismus durch die Ausfuhr der Oxybuttersäure erleidet. In einem letal verlaufenen Falle berechnete er die Menge der in 24 Stunden ausgeschiedenen Säure auf 226,5 g. Minkowski aber schaffte, nachdem er zunächst durch entsprechende klinische Beobachtungen den Zusammenhang zwischen Oxybuttersäure und Coma diabeticorum nahegelegt hatte, bestimmte Klarheit darüber, dass für eine spezifisch toxische Wirkung der Säure und ihrer Verwandten keine ausreichenden Anhaltspunkte vorliegen. Er wies nach, dass während des Koma die Menge des Acetons ab-, der Säuregehalt jedoch zunahm. In der Unterschätzung der toxischen Wirkung des Acetons ist er allerdings vielleicht zu weit gegangen, und es scheint mir, als ob man hier dem älteren Standpunkte grössere Zugeständnisse machen müsse. Entschieden verunglückt ist der von Stadelmann und Minkowski zu Gunsten der Annahme einer Säurevergiftung versuchte Hinweis auf den therapeutischen Erfolg der Zufuhr von Alkalien in klinischen Fällen von Coma diabeticorum. Auf Grund von 12 einschlägigen eigenen Beobachtungen ist Referent in der Lage zu berichten, dass durch Injektion von kohlensaurem Alkali in die Venen, das subkutane Zellgewebe und den Darm in den von Stadelmann vorgeschriebenen Mengen vielleicht vorübergehende Besserung erzielbar ist, dass aber schliesslich die Harne anhaltend saure Reaktion darbieten und der tödliche Ausgang nicht abgewendet wird. Viel wichtiger als die beiden vorstehend erörterten Argumente ist zur Begründung der vollkommenen Analogie zwischen diabetischer und Säureintoxikation im Sinne unserer früher

entwickelten Grundsätze die Herabminderung der Alkalescenz des Blutes während des Koma nachzuweisen. Dieser Beweis ist nunmehr durch (Frerichs, v. Jaksch) Minkowski und Referenten sowohl durch titrimetrische Bestimmungen als durch den Nachweis des verminderten CO_2-Gehaltes im Blute sicher erbracht. Minkowski hat bloss indirekte Bestimmungen der Blutalkalescenz, nämlich CO_2-Bestimmungen im venösen und arteriellen Blute von an diabetischer Intoxikation erkrankten Individuen ausgeführt und sich dabei der gasanalytischen Methode bedient. Ich selbst hatte im ganzen in 13 Fällen Gelegenheit, Blutuntersuchungen auszuführen und das Bestehen einer Säureintoxikation zu erweisen. (Über zwei Fälle ist schon an andrer Stelle berichtet.) Ich fand Werte von 12,44, 9,83, 19,54, 19,62, 15,50, 19,33, 17,40, 10.50, 10,20, 19,77, 18,50, 19,38, 10,59 Vol. % (bei 76 cm Druck). Diese Kohlensäurewerte stehen wenigstens zum Teil den Zahlen nahe, welche bei experimenteller Säurevergiftung erhalten wurden. (Titrimetrische Bestimmungen der Blutalkalescenz wurden nur in 3 dieser Fälle gemacht, sie ergaben alle abnorm niedrige Werte. In einem Falle mit 12.44 Vol. % CO_2 stellte sich eine sehr hohe Basenkapazität, 0,347 g Na(HO) pro 100 cc Blut heraus). 1887 ist es Hugouneng gelungen, die Oxybuttersäure auch im Diabetikerblut direkt nachzuweisen (4,27 pro Mille!). In einem Falle von allgemeiner Lähmung und schwerem Koma (52jähriges Weib im apoplektischen Insult) fand ich bei stark aceton- und zuckerhaltigem Harn (1,9 % Dextrose nach der Drehung) 38,0 Vol. % CO_2 im Venenblut. Die während des Lebens im übrigen zweifelhafte Haemorrhagia cerebri wurde thatsächlich durch die Sektion nachgewiesen. Die letztere Beobachtung beweist, ebenso wie ähnliche Erfahrungen von Minkowski die diagnostische Verwertbarkeit der herabgesetzten Blutalkalescenz in unsicheren Fällen. Weder der Diabetes, noch die in einem anderweitigen Koma tief darniederliegenden Funktionen des Organismus verursachen eine Verminderung der Blutkohlensäure, sobald eine abnorme Säureproduktion nicht besteht.

Nach Massgabe je einer Beobachtung von Lépine, mir selbst und Rumpf giebt es allerdings komatöse Zustände bei Diabetikern ohne Ausscheidung von Oxybutter- und Acetylessigsäure! Allein diese Form des Koma scheint relativ selten zu sein und ist bisher pathogenetisch ganz unaufgeklärt.

Schliesslich kommt noch die Frage der symptomatischen Vergleichbarkeit in Betracht. Die Erscheinungen, unter welchen das Coma diabeticorum zu verlaufen pflegt, sind nach dem vorliegenden relativ reichen kasuistischen Material im wesentlichen folgende:

1. Eine Dyspnoe besonderer Art. Bei fehlenden Symptomen, die auf Stenosierung der Leitungen deuten würden, scheinbar hoch gesteigerter

Lufthunger. Sowohl die Qual der Beengung, welche der Patient leidet, als die angestrengte Thätigkeit der Atemmuskeln („grosse“ Respiration), das hörbare, bisweilen selbst stöhnende Geräusch, welches der in- und exspiratorische Luftstrom im Larynx hervorruft und die Beschleunigung der sonst regelmässigen Atemzüge (bis 40 pro Min.) weisen darauf hin. Das venöse Blut strömt augenscheinlich leicht gegen den Thorax. Erst spät, wenn sich Lungenödem entwickelt, kann statt der Blässe sich Cyanose einstellen. Mit der Stärke und Zahl der Respirationen kontrastiert auffallend die allgemeine Muskelschwäche.

2. Die beschleunigte Herzthätigkeit und die Frequenz des Radialpulses geht bis 120, selbst bis 190; die Einzelpulse sind klein, schwach, aber regelmässig. In 5 von meinen eigenen Beobachtungen von diabetischer Intoxikation, in denen genau darauf geachtet wurde, sistierte die respiratorische Thätigkeit vor der kardialen.

3. Im Ablaufe der Vergiftung kühlen die Kranken aus; die Achselhöhlentemperatur kann bis auf Werte um 35° herum sinken.

4. Bestehen (meist vorübergehender) Aufregungszustände, Stöhnen, Schreien, Jactation, Konvulsibilität, der schon aus Petters erster Schilderung bekannte komatöse Zustand. Er entwickelt sich manchmal schon sehr bald, 1 Stunde nach Beginn der Dyspnoe, oft auch später. Das Koma kann bis zur absoluten Anästhesie und allgemeinen Paralyse fortschreiten. Die Pupillen sind meist eher verengt als weit. Der Exitus erfolgt 20—40 Stunden nach Beginn der Dyspnoe.

5. In einem auffallend grossen Prozentsatz der Fälle ist die Vergiftung eingeleitet durch gastrische und intestinale Störungen: Kardialgie, Dyspepsie, Meteorismus, Obstipation.

Ein Vergleich dieser Symptome mit dem Vergiftungsbilde der experimentellen Säureintoxikation lässt gewisse Analogieen nicht verkennen. Gemeinsam sind die eigentümliche Dyspnoe, die Pulsbeschleunigung, die vorausgehende Respirationslähmung, das Auskühlen. Selbständiger im klinischen Bilde der diabetischen Intoxikation stellt sich das Koma dar. Doch müssen wir uns erinnern, dass wir das prägnante Bild der Säurevergiftung bloss vom Kaninchen kennen.

Die angeführten Berührungspunkte sind zahlreich und bedeutungsvoll genug, um die hypothetische Auffassung des Coma diabeticorum als Säureautointoxikation weit über alle älteren einschlägigen Theorieen zu stellen. Zu erwägen bleibt aber noch, ob das ganze klinische Symptomenbild in allen Einzelheiten nur durch Säurevergiftung im strengen Wortsinn hervorgerufen wird? Dies ist allerdings minder wahrscheinlich. Auch erscheint die letzte Ursache des Coma diabeticorum durch eine solche Auffassung noch nicht aufgeklärt,

da ja feststeht, dass weder zwischen Diabetes an sich, noch zwischen komatösen Prozessen im allgemeinen und Säurevergiftung ein direkter Zusammenhang besteht. Ref. scheint es naheliegend, diese letzte Ursache in Giften aus dem Intestinaltrakt zu vermuten.

Litteratur.

1. v. Jaksch, Über Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. (Fasst die übrigen einschlägigen Arbeiten dieses Forschers zusammen.)
2. Minkowski, Arch. für exp. Pathologie. Bd. 18. S. 35.
3. Külz, Zeitschr. für Biol. Bd. 20. S. 165.
4. Stadelmann, Arch. für exp. Pathologie. Bd. 17. S. 419. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 37. S. 580 und Bd. 38. S. 302. Therap. Monatshefte 1887, Novemberheft. Tageblatt der 60. Versamml. der Naturforscher 1887, S. 126 u. s. w.
5. Hallervorden, Arch. für exp. Pathologie. Bd. 12. S. 237.
6. Wolpe, Ibidem. Bd. 21. S. 157.
7. Minkowski, Mitteilungen der med. Klinik. Königsberg 1888. S. 174.
8. Kraus, F., Zeitschrift für Heilkunde. Bd. 10. S. 106.
9. Lépine, Révue de méd. Bd. VII. S. 224.
10. Albertoni, Archiv für exp. Pathologie. Bd. 18. S. 218.
11. Rosenfeld, Dissertation Breslau 1885.
12. Ephraim, Dissertation. Breslau 1885.
13. Jännicke, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 30. S. 108.
14. v. Engel, Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. 20. S. 520.
15. Hirschfeld, Deutsche med. Wochenschrift. 1893. S. 914.
16. Münzer u. Strasser, Arch. exp. Pathol. Bd. 32. S. 372.
17. Weintraud, Bibliotheca medica. Heft 1. 1893. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 34. S. 169 u. 367.
18. Frerichs, Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. VI. S. 1.
19. v. Jaksch, Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. XI. S. 307.
20. Nobel, Centralbl. med. Wissenschaften. 1886. S. 641.
21. Lépine, Révue de méd. Bd. VIII. p. 1004.
22. v. Rokitansky, (Loebisch), Wiener med. Jahrbücher. 1887. S. 205.
23. Bouchardat, Glykosinurie 1875. S. 17.
24. v. Noorden, Pathol. des Stoffwechsels. Berlin 1893.
25. Rumpf, Berliner klin. Wochenschrift. 1895.

b) Die Säureautointoxikation sui generis.

Das hier einschlägige klinische Material ist allerdings noch ein sehr dürftiges und teilweise gerade der uns meist interessierenden Einzelheiten wegen wenig genau und unvollständig untersuchtes.

Fünf Fälle von Acetonurie infolge kryptogenetischer Autointoxikation hat v. Jaksch beobachtet, einen weiteren Fall beschrieb Pawinski als Asthma acetonicum, welchen er dem von v. Jaksch als Epilepsia acetonica bezeichneten 5. Fall an die Seite stellt. Ausserdem wurde ein derartiger Fall von Juffinger mitgeteilt. In den beiden letzteren Beobachtungen ist über Diaceturie nichts angemerkt. Das Gleiche bezieht sich auf einen von Tuczek veröffentlichten Fall mit epileptiformen Anfällen nach Antipyrinvergiftung

bei einem 4 jährigen Kinde. Ferner erwähnt Stumpf Acetonurie als regelmässigen Befund bei puerperaler Eklampsie und ist geneigt, dieselbe als Symptom einer Autointoxikation, der „Acetonämie", aufzufassen. Baginsky findet bei Kindern mit eklamptischen Anfällen den Acetongehalt des Harns enorm gesteigert, hält aber die Acetonämie nicht für die Ursache der Anfälle. Auch nach v. Jaksch würde ein Teil der als Eklampsia infactum beschriebenen Fälle hierher gehören. Mehrfach beobachtet ist Kongruenz von Diaceturie und gestörter Darmfunktion. Gerhardt fand Eisenchloridreaktion wiederholt bei Alkoholisten. v. Jaksch sah Diaceturie bei Psychosen und zweimal bei Enterostenose. Das Vorkommen von Aceton und Acetylessigsäure im Harn bei akuten Psychosen ist mir von mehreren Psychiatern bestätigt worden. Vergiftungen (mit Schwefelsäure nach G. Hoppe-Seyler, mit Atropin nach Senator, mit Extractum filicis maris nach Schrack) können, doch wohl gleichfalls vom Darme her, Diaceturie verursachen. Litten beobachtete positive Eisenchloridreaktion 14 mal bei Krankheiten des Digestions- und chylopoetischen Apparates (Coma dyspepticum). Lorenz hat ebenfalls eine Reihe von Fällen mitgeteilt, in denen es sich um Acetonurie bei primärer Erkrankung des Magens und Darms (und zwar sowohl um funktionelle als auch um meist chronische einchlägige Prozesse) handelt. Er fand nicht bloss Acetonurie, sondern, wenigstens in einzelnen Fällen auch Diaceturie höherer Intensität. Vielfach liess sich nachweisen, dass die Schwere der übrigen Krankheitserscheinungen in geradem Verhältnisse stand mit der Acetonurie und dass mit dem Abklingen der Symptome entweder gleichzeitig oder bald nachher auch die letztere verschwand. Häufig konnte Lorenz Aceton in den Fäkalien, und im Erbrochenen finden. Auf β-Oxybuttersäure wurde nicht in allen Fällen geachtet, wiederholt aber konnte dieselbe nachgewiesen werden. Die von Lorenz in Untersuchung gezogenen Krankheitsprozesse waren sog. Magenkatarrhe, Ulcus ventriculi, Gastroduodenalkatarrh, akute Gastroenteritis, Darmocclusion, Peritonitis, tabische gastrische Krisen, hysterische Magenneurosen, Eklampsie (Puerperium), Encephalopathia saturnina, epileptiforme Zustände bei Kindern.

Das grösste Interesse verdienen natürlich solche hierhergehörige Beobachtungen, in welchen es sich um wirklich paroxysmale Selbstvergiftungen mit letalem Ausgang handelt. Zwei hierhergehörige, wenn auch unvollständige Beobachtungen vermag ich selbst mitzuteilen.

Prof. Kahler übergab mir seinerzeit die Notizen über folgenden (in Prag beobachteten) Fall: Er hatte die 35 jährige Frau vor 5 Jahren zuerst kennen gelernt, damals waren im Anschluss an akut eingetretene dyspeptische Beschwerden 5 Wochen nach einem normalen Partus bei der selbst stillenden und stark essenden Patientin meningeale Reizerscheinungen aufgetreten. Die Kranke tobte förmlich über die äusserst intensiven Kopfschmerzen, wiederholt stellten sich in einzelnen Muskelgebieten Zuckungen ein. Alle Reflexe waren gesteigert, die tieferen Teile druckempfindlich. Fieber bestand nur einen Tag und in geringer Intensität. Der Stuhl war verstopft. Hinsichtlich des Harns wurde bloss angemerkt, dass er Spuren von

Eiweiss und ferner Aceton enthielt, letzteres auch, nachdem die Temperatursteigerung beseitigt und die Patientin bereits rekonvalescent war. Die Prognose wurde sehr ernst gestellt, da sich im Verlaufe der ersten Beobachtungstage eine deutliche Neuritis optica, besonders rechts, entwickelte, und ausgesprochene Sehstörungen sich geltend machten (welch letztere allerdings nicht genauer präcisiert sind). Nach 5—6 tägiger Dauer der schweren Cerebralsymptome sistierte das Brechen, es stellten sich auf ein Abführmittel reichliche Stuhlentleerungen ein und die Kranke erholte sich rasch und vollständig. Im Laufe der folgenden Jahre wurde der Harn nicht weiter beachtet. Die Stauungspapille blieb bestehen. Cerebrale Symptome fehlten sonst ganz. Die Patientin gebar dazwischen noch einmal. Fünf Jahre nach der ersten Erkrankung abermals ein akuter Magendarmkatarrh „ohne nachweisliche besondere Ursachen". In der zweiten Woche desselben wurden sehr heftige Kopfschmerzen, Delirien konstatiert, keine Krämpfe, wohl aber allgemeine Muskelschmerzen und gesteigerte Sehnenphänomene. Wiederum sehr ausgeprägte Sehstörung ohne neuerlich nachweisbare Veränderung am Augenhintergrund. Am 11.—12. Krankheitstage „Acetongeruch" und Koma. Den Harn der Patientin während dieser Erkrankung habe ich selbst zweimal untersucht. Er enthielt keinen Zucker, dagegen deutlich nachweisbare Spuren von Eiweiss, reichlich Aceton, Acetylessigsäure. Im Eindecimeter-Rohr drehte ferner der Harn einmal 11, einmal 14 Minuten links, er enthielt sonach wohl Oxybuttersäure. Da mir das Tagesquantum unbekannt blieb, vermag ich über die ausgeschiedene Menge nichts weiter anzugeben. Die Patientin starb, eine Obduktion wurde nicht ausgeführt. (Die Möglichkeit einer cerebralen Affektion muss ich somit dahingestellt sein lassen.)

Einen dieser leider mangelhaften klinischen Beobachtung analogen Fall habe ich in der Litteratur nicht auffinden können. Auch das reiche Material der Wiener Klinik hat uns trotz speziell darauf gerichteter Aufmerksamkeit nichts Ähnliches zukommen lassen. Ich war deshalb Herrn Dr. Müller, Assistenten der oculist. Klinik, für folgende Notizen aus einer einschlägigen Krankengeschichte höchst dankbar.

Patientin giebt an, am 22. XII. (Jahreszahl fehlt) noch gut gesehen zu haben (sie hatte damals noch ganz gut einen Brief geschrieben). Am 23. XII. sah sie des Morgens sehr schlecht. Dieser Zustand veränderte sich nicht weiter bis zur Untersuchung durch Dr. Müller am 30. XII. Müller fand die rechte Pupille etwas weiter als die linke; beiderseits gute Reaktion auf Licht und Konvergenz. Papille in ihren Grenzen leicht verwaschen und gerötet. Die Venen, namentlich die kleineren in der Maculargegend, stark geschlängelt. In der Macula selbst keine Veränderungen. Die Annahme einer retrobulbären Neuritis wurde gestützt durch die Untersuchung des Gesichtsfeldes. Diese wurde mittels einer Eprouvette vorgenommen, die mit Kali hypermanganicum gefärbt war und hinter welche das Licht gehalten wurde. Patientin konnte nur in der Peripherie des Gesichtsfeldes die Farbe angeben. Visus R.: Finger in $^1/_2$ m; L.: Handbewegung. Kein Zucker; kein Eiweiss.

31. XII. Gesichtsfeld mit Wolle aufgenommen. Patientin ist etwas benommen und muss wiederholt gefragt werden, ehe sie Antwort giebt. Dabei kann

man doch wieder bestimmt ein grosses centrales Skotom für Blau, Rot und Grün nachweisen. Gelb wird überhaupt nicht erkannt. Reaktion der Pupillen gut. Virus R.: Handbewegung, L.: nur vor dem Auge. Bei Druck auf die Bulbi giebt Patientin Schmerzhaftigkeit an und fährt kräftig zurück.

2. I. Die Pupillen noch stärker gerötet, ein wenig geschwellt, die Venen wie am 30. XII. Patientin ist in ultimis. Pupillen reagieren. Gestorben 2. I. Die Sektion am 3. I. ergiebt quoad cerebrum nichts, desgleichen in den Meningen negativer Befund. Magen-Darmkatarrh. Sehr kleines Herz und enge Aorta.

Am 2. I. war (Klinik des Herrn Hofrat Nothnagel) viel Oxybuttersäure (2,5 %) im Urin gefunden worden. Die Leichenteile rochen nicht nach Aceton.

Das diesen beiden Fällen Gemeinsame tritt sehr prägnant hervor. Symptomatisch bemerkenswert erscheint mir besonders die in dem einen Falle sicher gestellte, im ersten Falle zu vermuthende retrobulbäre Optikusaffektion. Ich habe seither in einer grösseren Zahl von Fällen von Retrobulbärneuritis unsicherer Ätiologie wiederholt die Harne ganz vergebens nach der gleichen Richtung untersucht. — Es ist wenigstens sehr wahrscheinlich, dass jene beiden nicht diabetischen Individuen einer Säureintoxikaton intestinalen Ursprungs erlegen sind.

Das in den vorstehend angeführten Beobachtungen zahlreicher Autoren niedergelegte klinische Material erscheint trotz aller anhaftenden Mängel bereits genügend, einen genetischen Zusammenhang zwischen gewissen Digestionsstörungen und Säureautointoxikation (und zwar mit Säuren von der Zusammensetzung $C_nH_{2n}O_3$ und deren nächsten Derivaten) zu begründen. Wenn man dann ebenso alle sonstigen klinischen Formen dieser Säurevergiftung, also ausser der kryptogenetischen auch die infektiöse, die diabetische, die carcinomatöse Form in dieser Richtung vergleicht, tritt überall das überaus häufige Zusammentreffen von Magendarmerscheinungen und Säureintoxikation genügend hervor. Die Regelmässigkeit, mit welcher sich, wie Lorenz nachwies, die leichteren Intensitätsgrade der Vergiftung, besonders die Acetonurie, bei Magendarmaffektionen findet, übertrifft entschieden die Häufigkeit der Acetonurie bei Infekten, beim Diabetes, bei Carcinomen und Inanitionszuständen. Das Verhältnis zwischen Störung der Darmfunktion und Acetonurie muss geradezu als ein ganz gesetzmässiges anerkannt werden. Die Säurevergiftung bei Digestionsstörungen stellt nun aber eine Reihe dar, die von den leichtesten Formen, in denen die Acetonausscheidung über die physiologischen Grenzen nur wenig hinausgeht, einen fortschreitenden Übergang zeigt zu den hervorragenden Intoxikationen mit Oxybutter-, Acetylessigsäure und Aceton und zum tödlichen Ausgang. Es existiert nicht bloss eine klinische Erscheinungsform der Säureautointoxikation bei Digestionsstörungen; man wird vielmehr kaum fehl gehen, wenn man die schwere Säurevergiftung sui generis (die kryptogenetische Form) auf den Darmtrakt

bezieht, und es dürfte sich vielleicht überhaupt herausstellen, dass alle sonstigen klinischen Formen der Säurevergiftung ebenfalls accidentelle intestinale Autointoxikationen sind!

Wenn sich nun aber auch direkt nachweisen liesse, dass der Darm wirklich die letzte Quelle aller einschlägigen Formen der Selbstvergiftung birgt, darf doch weder gestörte Darmfunktion an sich, noch das Aceton und die Säuren $C_nH_{n2}O_3$ als einzige Ursache der so verschiedenartigen Symptomenbilder der kryptogenetischen Säureintoxikation aufgestellt werden. Weder das Experiment noch die klinische Beobachtung berechtigen hierzu. In vielen Fällen ist hier vermutlich das Auftreten der Säuren bloss ein bequem feststellbares Symptom einer komplexen, bisher nur unvollständig erkannten, vom Darme herrührenden Nutritionsstörung; das Disparate der Vergiftungsbilder wird sich auf verschiedene erst zu ermittelnde toxisch wirksame Komponenten beziehen. Trotzdem bleibt mindestens der diagnostische Wert des Acetons und der Säuren auch für diese Fälle bestehen.

Die Bildung der Säuren und des Acetons im Darmkanal selbst und eine nachträgliche Aufnahme derselben in die Säfte, wie dies teilweise Litten und v. Jaksch angenommen haben, ist wenig wahrscheinlich. Die Acetonmenge im Magendarminhalt ist der im Harn ausgeschiedenen Menge der entsprechenden Verbindung gegenüber, rein analytisch betrachtet, zu geringfügig, als dass ernstlich eine solche Bildung der Säuren und des Acetons im Darmkanal selbst in Betracht gezogen werden könnte.

Litteratur.

1. Petters, Prager Vierteljahrschrift. 19. Jahrg. S. 81.
2. Kaulich, Ebendaselbst. 17. Jahrg. S. 58.
3. Senator, Zeitschrift für klin. Med. Bd. VII. S. 235.
4. Litten, Ebendaselbst. Bd. VII. Suppl. S. 81.
5. v. Jaksch, Ebendaselbst. Bd. X. S. 362 und: Über Acetonurie u. Diaceturie. S. 126.
6. Pawinski, Berlin. klin. Wochenschrift. 1888. Nr. 50.
7. Juffinger, Wiener klin. Wochenschrift. 1888. Nr. 17.
8. Tuczek, Berliner klin. Wochenschrift. 1889. Nr. 17.
9. Stumpf, Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gyn. I. Kongress 1886. S. 169.
10. Baginsky, Archiv für Kinderheilkunde. Bd. 9. Nr. 1.
11. Gerhardt, Wiener med. Presse. 1865. Nr. 28.
12. Hoppe-Seyler, G., Zeitschr. für klin. Med. Bd. VI. S. 478.
13. Schrack, Jahrb. für Kinderheilkunde. Bd. 29. S. 411.
14. Lorenz, H., Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 19. S. 1.

Febrile Säureintoxikation.

Litteratur.

1. Geppert, Zeitschrift für klin. Med. Bd. II. S. 255.
2. Minkowski, Arch. für exp. Pathol. Bd. 19. S. 209.

3. Kraus, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10. S. 1.
4. Drouin, Hémo-alcolimétrie. Paris 1892.
5. Wittkowski, Arch. für exp. Pathol. Bd. 28. S. 283.
6. Klemperer, G., Wiener Kongress f. innere Medizin.

Säureintoxikation der Carcinomatösen.

Litteratur.

1. Klemperer, G., Charité-Annalen. Bd. 15. S. 151 und Berliner klin. Wochenschrift 1889. Nr. 40. Charité-Annalen. Bd. 16. S. 138.
2. v. Jaksch, II. Kongress für innere Med. S. 269.
3. Gärtig, Dissert. Berlin 1890.

Die Folgen der Eckschen Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader für den tierischen Organismus.

Es giebt Autointoxikationen mit Produkten des intermediären Stoffwechsels, in deren Chemismus Säuren mit vorwiegend spezifisch-toxischer Wirkung eine hervorragende Rolle spielen. Vor allem ist hier die Carbaminsäure NH_2—COOH, das Anfangsglied der Amidosäurereihe ($C_nH_{2n}(NH_2)$—COOH), ein saures Produkt bei der Umsetzung der Eiweiskörper in ihre Endprodukte, anzuführen.

Diese Säure ist (wenigstens höchstwahrscheinlich) der Grundfaktor eines experimentell hervorrufbaren Vergiftungsbildes, welches wegen seiner hypothetischen Beziehung zur Urämie des Menschen aus pathologischen Gesichtspunkten das höchste Interesse beansprucht.

Als M. Nencki, Pawlow, Maassen und Hahn bei Hunden die Ecksche Venenfistel anlegten, durch die das Pfortaderblut aus dem Leberkreislauf ausgeschaltet und direkt in die untere Hohlvene geleitet wird, machten sie an den Versuchstieren, welche den Fährlichkeiten des Eingriffes entrannen, die nachstehenden Beobachtungen und Untersuchungen. Die Leber der Tiere verfällt dabei in verchiedene Grade einfacher Atrophie und progredienter Verfettung.

Ein grosser Teil der operierten Hunde verändert plötzlich für kurze oder längere Zeit seinen Charakter. Aus sanften und gehorsamen Tieren werden böse und störrische. Diese Reizbarkeit mildert sich allmählich, aber oft ist diese Ruhe nur der Vorläufer eines neuen Wutausbruchs; das Tier ist dann in rastloser Bewegung, es dreht sich im Käfig hin und her, steigt an den Wänden in die Höhe, benagt alles, überschlägt sich, verfällt in klonische und tetanische Krämpfe. Auch ist eine grössere Atmungsfrequenz bemerkbar. Neben dieser Excitation stellen sich auch Symptome von Depression ein. Es geht oft ein komatöser Zustand, eine allgemeine Schwäche der geschilderten Erregung voran. Das Versuchstier bleibt liegen, erhebt sich nicht, wenn man es ruft, und schläft fast die ganze Zeit. Wird es gezwungen sich zu erheben, so schwankt es, die Hinterbeine schleifen nach,

das Tier fällt nach rückwärts u. dgl.; endlich lässt sich dasselbe mit dem ganzen Körper auf den Boden nieder. Genötigt zu gehen, zeigt das Tier deutliche Ataxie. Oft verharrt es lange in sehr unbequemer Stellung, auch wenn die Pfoten entfernt oder gekreuzt werden. Im Excitationsstadium wird die Ataxie noch deutlicher, das Tier ist dann ununterbrochen in Bewegung, aber die Bewegungen sind ungeschickt und unschön. Ausserdem wird das Tier blind und verliert die Schmerzempfindung, während Bewusstsein und Gehör erhalten bleiben. Während der Periode der Konvulsionen geht das Bewusstsein wahrscheinlich verloren. Den Krämpfen folgt wieder ein komatöses Stadium. Dann liegt das Tier ganz regungslos, nur zuckt es zuweilen. Dieser Zustand geht in den Tod oder in völlige Heilung über. Das erholte Tier ist aber einer Wiederholnng des Anfalles ausgesetzt, wenn es eine starke physische oder psychische Erregung erleidet. Die Symptome dieser Anfälle treten häufig ganz plötzlich in die Erscheinung und folgen sich so rasch, dass nur ein Teil dieses klinischen Bildes beobachtet werden kann. Oft entwickelt sich die angeführte Reihe von Erscheinungen nicht zu Ende, zuweilen beginnt der Anfall mit den Symptomen des mittleren Stadiums (Zuckungen). Bei mehreren Tieren wiederholten sich die Attacken. Frühestens treten sie am 10. Tage nach der Operation auf. Einige Hunde erlagen schon dem ersten Anfalle, andere viel später. Die ersten, mit starken Krämpfen verbundenen Attacken wurden von mehreren Tieren überstanden, eine Anzahl von Hunden erlag den folgenden schwächeren Anfällen, andere haben sich ganz erholt. Bei allen Versuchshunden sank am Tage der Operation die Temperatur. Am dritten Tag stieg die Temperatur um 0,5—1 ° C. über die Norm und blieb so durch 10—15 Tage. Das Körpergewicht einzelner Tiere nahm progressiv ab, andere nahmen im Gegenteil zu. Im ersteren Falle ging die Fresslust verloren oder sie bekamen einen „launenhaften" Appetit. Andere Tiere, die sich erholten, erlangten früher als das Körpergewicht die Esslust wieder, wurden selbst fett. In der Periode der unzureichenden Ernährung wurden öfter Erbrechen und Diarrhöen beobachtet.

Von Anfang an war eine bestimmte Beziehung zwischen der Nahrung der Versuchstiere und den ersten Anfällen zu erkennen. Sobald einer der Hunde sich mit Gier auf das Fleisch stürzte, büsste er dies mit einem Anfall, öfter erfolgte selbst der Tod. Die, welche solche Krisen überdauerten, rührten lange kein Fleisch an, dagegen frassen sie N-freie Nahrung mit Appetit. Von diesem Gesichtspunkt aus lassen sich die Tiere in zwei Gruppen einteilen. Den einen widerstand Fleich von allem Anfang an, sie begnügten sich mit stickstoffarmer Nahrung; sie verhungerten lieber, ehe sie Fleisch nahmen. Die andern frassen oder verweigerten jedoch nur zeitweise Fleischnahrung. Sie entsagten, wenn der Genuss eine Störung nach sich gezogen hatte. Widerstanden sie später nicht mehr der Versuchung, wurden sie von einem neuen Anfall ergriffen. Die Hunde können also kein Fleisch vertragen, ohne ernste Störungen des Nervensystems, die oft den Tod im Gefolge haben.

Die Rückkehr zur Norm hat statt, indem sich Kollateralbahnen entwickeln, welche der Leber Blut zuführen. Im Falle, als die Fistelöffnung zwischen Halsvene und Pfortader sich stark verengert, wird der erhöhte Druck zur Ursache des

Kollateralkreislaufes auch ohne Zusammenhang der Leber mit verschiedenen Teilen der Intestina und des Mesenteriums.

Der Harn der Versuchstiere wurde nur, wenn Vergiftungserscheinungen eingetreten waren, regelmässig alkalisch. Wurde die Eck'sche Operation mit der Unterbindung der A. hepatica kombiniert, war die Reaktion des Harns beständig alkalisch, und ausserdem enthielt derselbe Eiweiss und Hämoglobin. Der sofort nach der Operation gelassene Harn enthielt fast immer Bilirubin und Urobilin. Niemals wurde, in zahlreichen Analysen, Oxybutter- und Milchsäure gefunden. Die Harnanalyse der Hunde mit Eckscher Operation und Ligierung der Leberarterie ergab eine beträchtliche Harnstoffverminderung. Das Verhältnis des Harnstoff-N zum Gesamtstickstoff, welches in der Norm nur in sehr engen Grenzen schwankt, erwies sich relativ sehr different. Das Defizit im Verhältnis von Harnstoff-N und Gesamtstickstoff war zunächst teilweise gedeckt durch eine konstant sich einstellende Vermehrung der Harnsäureexkretion. Die Harnsäure verminderte sich, wenn es den Tieren gut ging, um neuerdings zuzunehmen, sobald sich Vergiftungserscheinungen zeigten. Ferner war nach der Eckschen Operation (verbunden mit Unterbindung der A. hepatica) die Ausscheidung des Ammoniaks erhöht. Die Steigerung zeigt sich, nach der einfachen Eckschen Operation, wenn die Tiere Fleischnahrung verweigern oder wenn sie gezwungen werden, stickstoffreiche Nahrung zu sich zu nehmen. Die Form, in welcher der Organismus dieses Ammoniak ausscheidet, ist das leicht zersetzliche karbaminsaure Salz. Das Auftreten der Karbaminsäure in gesteigerter Menge muss als die Folge der wesentlichsten Störung im Stoffwechsel der Hunde mit Pfortaderfistel bezeichnet werden. Das karbaminsaure Salz ist im Harn viel reichlicher enthalten, als im normalen Hundeharn (in welchem ebenso wie im normalen Menschenurin Spuren von Karbamaten nachweislich sind). Auch im Blute der Fistelhunde sind beträchtliche Karbaminsäuremengen enthalten.

Diese chemischen Befunde gaben Veranlassung die toxische Wirkung der karbaminsauren Salze am Hunde zu studieren. Nach subkutaner Injektion stellten sich nun beim normalen Hund dieselben Vergiftungssymptome ein, wie bei den Hunden mit Eckscher Fistel. Auf die Einführung karbaminsaurer Salze per os reagierten normale Hunde überhaupt nicht; die operierten Tiere dagegen zeigten ganz dieselben Intoxikationsphänomene, wie sonst spontan oder besonders nach Fleischnahrung.

Das Gesamtresultat aller vorstehend angeführten Versuche berechtigt zum wenigsten mit grosser Wahrscheinlichkeit die Karbaminsäure als das einzige hier massgebende toxische Agens anzuerkennen. Die giftigen Karbamate gelangen bei den operierten Tieren nach reichlichem Eiweissgenuss mit Umgehung der Leber direkt vom Darm in die untere Hohlader (in den allgemeinen Kreislauf) und entfalten ihre krampferregende Wirkung auf das Centralnervensystem. Die Annahme liegt nahe, dass der Leber die Funktion obliegt, unter normalen Verhältnissen

die im Blute angesammelte Karbaminsäure in Harnstoff umzuwandeln.

Die Ähnlichkeit zwischen diesem Vergiftungsbilde und dem klinischen Symptomenkomplex der Urämie des Menschen ist eine in die Augen springende. Beinahe alle Symptome der Urämie finden sich bei den Fistelhunden wieder. Die Frage, ob die Karbaminsäure nicht auch unter den Ursachen der Urämie des Menschen eine wichtige Rolle spielt, muss jedenfalls in künftigen Untersuchungen ernstlich ventiliert werden. Unzweifelhaft erscheint es schon jetzt, dass, sobald es gelingen wird, die Karbaminsäure im Blut und Harn quantitativ zu bestimmen, verschiedene pathologische Zustände ein besseres Verständnis erlangen. Erinnert sei hier nur an die vermehrte Ammonausscheidung bei interstitieller Hepatitis; wahrscheinlich ist die Karbaminsäure hiervon teilweise die Ursache u. s. w.

Hofmeister hat (durch E. Pick) bei Hunden und Katzen Schwefelsäure in den Ductus choledochus einspritzen lassen und dadurch ein Vergiftungsbild erzielt, das hauptsächlich durch centrale Narkose und terminale Krämpfe charakterisiert ist. Das Gemeinsame mit den Nenckischen Experimenten dürfte trotz verschiedener Versuchsanordnung der Funktionsausfall der Leber sein.

Litteratur.

1. Nencki, M. u. Pawlow, J., Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. 32. S. 162 und (früher) Arch. de scienc. biol. publ. par l'institut imp. de méd. exp. à St. Petersbourg. Bd. I. S. 401.
2. Drechsel, Bericht der sächsischen Akademie der Wissenschaften. 1875. S. 177.
3. Drechsel und Abel, Dubois Archiv. 1891. S. 236.
4. Abel, The University Record of Michigan. June 1892. S. 46.
5. Abel und Muirhead, Arch. für exp. Path. Bd. 31. S. 15. Bd. 32. S. 467.
6. Slosse, Dubois Archiv. 1890. S. 482.
7. Pick, E., Archiv für exp. Pathol. Bd. 32. S. 382.

c) Der „toxigene" Eiweisszerfall.

Die Thatsache des krankhaften Protoplasmazerfalls bei Krebskranken, welche trotz reichlicher Nahrung und trotz hohen Eiweissgehaltes derselben dauernd Stickstoff abgeben, ist zuerst von F. Müller auf einen autotoxischen Faktor bezogen worden. Die Abstammung und Natur des Giftes, insbesondere die Annahme, dass das Carcinom die Bildungsstätte, ist bisher vollkommen hypothetisch. Jedenfalls wäre der Vergiftung ein Platz unter den intermediären Autotoxikosen anzuweisen. Klinisch ist es sehr wahrscheinlich, dass die Krebskachexie und der ihr eigentümliche Schwund des Körpereiweisses erst mit destruktiven Prozessen im Neoplasma (Jauchung, septische Infektion) platzgreifen.

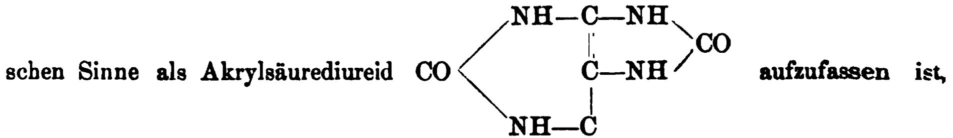
Litteratur.

1. Müller, F., Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 16. S. 496.
2. Klemperer, G., Ibidem. Bd. 16. S. 581.
3. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.

E. Die Harnsäurediathese.

Eine intermediäre Autotoxikose, welche an die Dissimilation der Nukleinstoffe und an die Expulsion der Produkte dieser Umsetzung anknüpft, ist die Harnsäuredyskrasie. In der Pathologie war bisher letzteres die Bezeichnung für jene abnorme Beschaffenheiten des Blutes und der Säfte, als deren klinische Manifestationen die Gicht, die Lithiasis uratica und noch anderweitige Symptomenbilder verschiedener Art, welchen nur die vermehrte Harnsäureexkretion übereinstimmend zukommt, erschienen. Die Zurückführung aller dieser Krankheitsformen auf hinsichtlich des Zusammenhanges und der Aufeinanderfolge gemeinschaftliche Ursachen, ist aber, wie aus dem folgenden hervorgehen wird, etwas noch zu Erstrebendes.

Bis vor kurzer Zeit verfügten wir zur Beurteilung der Stellung der Harnsäure im Stoffwechsel zwar über zahlreiche Einzelerfahrungen, aber es fehlte der verknüpfende Gedanke für die physiologischen und pathologischen Gesetze ihrer Bildung. Einige Tierordnungen (Fische, Amphibien, Säugetiere — Mensch) scheiden als typisches Endprodukt des Eiweissstoffwechsels Harnstoff, andere (Pulmonaten, Arthropoden, Reptilien, Vögel) Harnsäure aus. Bei den letzterwähnten Tierklassen, bei welchen der mit der Nahrung aufgenommene Stickstoff als Harnsäure zur Exkretion gelangt, gleichviel ob der N in der Form von Eiweiss, Harnstoff, Ammonkarbonat, Amidosäuren eingeführt wird, erfolgt die Bildung der Harnsäure der Hauptmenge nach vermutlich in der Leber, wobei als Konstituenten Milchsäure, Ammoniak, Kohlensäure dienen. Horbaczewskys zweite Synthese der Harnsäure (durch Einwirkung von Trichlormilchsäureamid auf Harnstoff oder mit freier Trichlormilchsäure und Ammoniak), nach welcher die Harnsäure im Medicusschen Sinne als Akrylsäurediureid



aufzufassen ist, und die früher angeführten Experimente Minkowskis über die Folgen der Leberausschaltung bei Gänsen gestatten einen solchen Schluss auf die Entstehungsweise der Säuren im Organismus. Bei den übrigen Tieren sind dagegen als (überwiegende) Quelle der Harnsäure die Nukleïne anzusehen. Von der Nukleïnsäure leiten sich alle sogen. Xanthin- oder Alloxurkörper ab. Das Übereinstimmende dieser Verbindungen besteht darin, dass sie sämtlich einen Alloxan- und einen Harnstoffkern enthalten, wobei unter „Kern“ die Harnstoff und Alloxan charakterisierende Gruppierung der C- und N-Atome verstanden

wird. Ausserdem sind beide Kerne in bestimmter Weise nach dem Schema

```
    N—C|
   /  | |
C<    C| —N\
   \  | |    >C
    N—C| —N/
```

verbunden. Die Alloxurkörper sind zum Teil Basen. Einige derselben sind als regelmässige Bestandteile des Harns bekannt: Xanthin, Guanin, Hypoxanthin, Karmin-, Para- und Heteroxanthin. Unter pathologischen Verhältnissen (Leukämie) ist auch das hergehörige und besonders wichtige Adenin gefunden. Die Harnsäure ist eine schwache Säure dieser Gruppe, welche sich bloss durch einen grösseren O-Gehalt unterscheidet. Die Alloxurbasen stecken in der Mehrzahl der Nukleïne, aus denen sie durch Säuren, ja selbst durch blosses Kochen mit Wasser abspaltbar sind. Sie sind Bestandteile der Zellkerne und deshalb findet sich fast in allen Geweben des Körpers in kleiner Menge die eine oder die andere dieser Verbindungen.

In der Norm ist die Menge der mit dem Urin secernierten Alloxurbasen eine sehr geringe, mit 100 ccm Harn werden etwa 2,8—3,8 mg Basen ausgeschieden. Die Alloxurkörper entstehen beständig bei den chemischen Prozessen, welche sich in den Zellkernen abspielen; sind die Xanthinkörper erst einmal gebildet, scheinen sie nicht weiter zur Harnsäure oxydierbar zu sein. Wenn nun auch nach Massgabe der Horbaczewskischen Versuche die Harnsäure im gesunden Körper gleichfalls bei der Desassimilation der in allen Geweben enthaltenen Nukleïne entsteht, erklären sich doch die raschen physiologischen (und pathologischen) Schwankungen der Harnsäureproduktion am einfachsten, wenn man in bestimmten Zellen, z. B. in den Leukocyten die Hauptbildner der Säure anerkennt. Denn diese stellen vor allen andern solche nukleïnhaltige Zellen dar, hinsichtlich deren wir einen fortgesetzten oder sich oft wiederholenden und umfangreichen Zerfall im Körper annehmen dürfen. Schon eine reichliche Mahlzeit erscheint ausreichend, eine nicht unerhebliche Vermehrung der Leukocyten im Blute zu bewirken, und da diese Vermehrung rasch vorübergeht, muss daran gedacht werden, dass das Nukleïn dieser zerfallenden Zellen hauptsächlich es ist, welches sich (entweder in Xanthinbasen oder) zu Harnsäure umsetzt. An manchen Personen konnte sich Horbaczewski thatsächlich überzeugen, dass nach einer stark eiweisshaltigen Mahlzeit am Abschluss einer längeren Fastenperiode die Harnsäureexkretion erheblich anstieg. In solchen Fällen, in denen nach Einbringung eiweissarmer Nahrung die Verdauungsleukocytose ausblieb, stellte sich auch die Vermehrung der Harnsäureausscheidung nicht ein. Ebstein ist aus pathologischen Gesichtspunkten (Gicht) gleichfalls zu dem Schlusse gelangt, dass eine Hauptbildungsstätte der Harnsäure das Knochenmark sei. Bei längerer Beobachtung ist die Harnsäureexkretion für gesunde Menschen annähernd konstant und variiert höchstens mit dem Alter. Der Zerfall der Bestandteile des Körpers, welcher die Harnsäureproduktion vermittelt, hängt zwar von der Ernährung ab, aber durchaus nicht im Verhältnis zur eingeführten Eiweissmenge. Durch Arbeiten von Pflüger und seinen Schülern (L. Bleibtreu, E. Schultze) haben wir die Art der Zersetzung der Eiweiss-

menge im Organismus unter wechselnden physiologischen Verhältnissen kennen zu lernen angefangen. Den speziellen Einfluss der Nahrung auf das Mischungsverhältnis der N-Komponenten im normalen Harn (Harnstoff, Ammoniak, stickstoffhaltige Extraktivstoffe wie Alloxurkörper, Kreatinin, Pigmente) bei längerer Beobachtung bestimmte seither Gumlich für

	Harnstoff-N	Ammoniak-N	Extraktivstoff-N
gemischte Kost mit . . .	85,57	4,95	9,48
mineralische „ „ . . .	87,07	4,77	8,16
vegetabilische „ „ . . .	79,20	4,10	16,70

Prozent vom ausgeschiedenen Gesamtstickstoff.

Bei animalischer Kost ist also der Extraktiv-N ein prozentisch niedriger, bei vegetabilischer ein hoher.

Aus diesen physiologischen Thatsachen ergeben sich auch für die Pathologie der Harnsäurediathese prinzipielle Folgerungen. Bei pathologischen Untersuchungen über Harnsäurereproduktion sind wir erstlich viel mehr als in anderen Fällen unabhängig vom übrigen Stoffwechsel. Die Aufstellung einer Relation zwischen den im Urin ausgeschiedenen Mengen von Harnstoff und Harnsäure setzt längere Beobachtungsdauer und die Berücksichtigung der Kostordnung voraus. Von einem absoluten Verhältnis (etwa 33 : 1 nach Haig) kann kaum die Rede sein. Bei beliebig gewählten, plötzlich eingeschobenen Mahlzeiten wird die Relation von Stunde zu Stunde variren können.

Da es Horbaczewski ausserhalb des Körpers gelungen ist, aus dem Nukleïn unter bestimmten Umständen Xanthinkörper, unter andern Harnsäure zu gewinnen, erscheint von vornherein die Annahme nahe gelegt, dass auch im Organismus statt Harnsäure sich Alloxurbasen in grösserer Menge bilden, bezw. anhäufen können, dass also neben der eigentlichen Harnsäurediathese noch eine Xanthinbasendyskrasie zu unterscheiden ist. Einige physiologische und pathologische Thatsachen sind für diese Unterscheidung verwertbar.

Der N der Xanthinkörper wird vermehrt durch Zufuhr von Pflanzennahrung (grünes Gemüse, Obst). Bei tuberkulösem Fieber (schlechter Ernährungszustand) sind die Alloxurbasen der Harnsäure gegenüber vermehrt. Ähnliches ist zu beobachten bei schweren Anämieen. In einschlägigen Fällen, in welchen schon die starke Urobilinurie auf Blutphthise hinweist, ist manchmal die Harnsäureexkretion auffallend herabgesetzt, die Ausfuhr der Xanthinbasen erhöht. Weitere Thatsachen sind zu erhoffen aus den neuen schärfere Methoden zur Trennung der Harnsäure von den Xanthinbasen (vgl. insbesondere diejenigen von Krüger). Vorläufig müssen wir uns vielfach begnügen mit Feststellungen des ganzen „Extraktivstickstoffes". Bei hohem Fieber ist die relative Verminderung des Harnstoffs ausgeglichen durch verminderte Exkretion des Exstraktivstoff-N. Bei den Diabetikern erscheint die Menge des letztern sehr gering (reichliche Fleischnahrung?). Lebercirrhose, Herzfehler mit Kompensationsstörungen gehen mit einer Vermehrung

der Ausscheidung desselben einher. Beim Hungern ist der Extraktiv-N erhöht. Auch im urämischen Anfall scheint eine Ansammlung desselben im Organismus stattzufinden. In einer schönen Untersuchung hat Töpfer weiter gezeigt, dass im Harn von Carcinomatösen der Harnstoffstickstoff gegenüber dem Extraktivstickstoff bedeutend vermindert ist. Bei 9 Carcinomatösen erreichte der Harnstoffstickstoff nur 80 % (und schwankte zwischen 65,2—79,9 %); für den Extraktiv-N entfallen 13—23 % des Gesamtstickstoffs. Auf dieses Resultat übt die Art der Ernährung wenig Einfluss.

Die Giftwirkung der Xanthinbasen steht allerdings viel mehr ausser Zweifel als die Giftigkeit der Harnsäure. Für die uns interessierenden Aufgaben der menschlichen Pathologie enthält jedoch das akute Vergiftungsbild nur geringfügige Anhaltspunkte. In der Lehre der Autointoxikationen käme als Paradigma noch am ehesten die „chronische Kaffeevergiftung" in Betracht („Neurasthenie", Kopfschmerz, Schwächung der Muskelkraft, Tremor, Angst, Herzklopfen, Dyspepsie, Kardialgie).

Die Toxizität der Harnsäure wurde dagegen vielfach als unerheblich hingestellt. Bouchard hat Versuchstieren 30 cg der Säure pro Kilo Tier injiziert, ohne besondere Folgen zu bemerken. Im Anschluss an die pathologisch-anatomische Erfahrung, dass der gichtische Tophus ein halb oder ganz nekrotisches Gewebe darstellt, hat Ebstein geglaubt, dass die gelöste Harnsäure eine nekrotisierende Entzündung der befallenen Gewebe erzeugt. Später sollen dann die durch Säuerungsprozesse unlöslich gewordenen Urate in den Teilen abgelagert werden. Pfeiffer will aber experimentell nachgewiesen haben, dass weder die Harnsäure für sich, noch die durch Harnsäure hervorgerufene nichteitrige Entzündung wirklich nekrotische Herde zu erzeugen vermag. Als sicher darf man wohl annehmen, dass die Harnsäure ein chemisch wirkendes Gift und keine bloss mechanisch in Krystallform wirkende Substanz darstellt, welches verschiedene Gewebe des menschlichen Körpers schädigt, wenn es mit denselben in gewisser Konzentration gelöst, in Kontakt tritt. Neben lokalen Entzündungsprozessen ist aber auch noch die Entstehung anderweitiger mehr funktioneller Störungen, z. B. aktiver Hyperämieen und gewisser Neurosen nicht unverständlich. Nicht alle klinischen Bilder, welche wir auf Harnsäurediathese zu beziehen uns gewöhnt haben, weisen ausschliesslich auf lokale toxische Wirkung der Säure hin; es ergeben sich auch von vornherein generalisierte einschlägige Störungen, z. B. bei den „gichtischen Neurasthenikern". Dass Säureintoxikation im gewöhnlichen Wortsinn im toxischen Bilde der Harnsäuredyskrasie eine Rolle spielt, dafür fehlt es merkwürdigerweise fast ganz an Belegen, trotzdem diese Behauptung immer wiederkehrt, seitdem überhaupt diese Dyskrasie angenommen wird.

Bei Anwendung der Bezeichnung Harnsäurediathese (im engeren

Wortsinn) scheint es an der Zeit, einen Unterschied zu machen, *je nachdem sich vor allem eine Neigung der Harnsäure, im Körper Niederschläge zu bilden, kund gibt*, oder bloss (*gelöste*) *Harnsäure reichlich im Organismus sich findet*, bezw. *in den Exkreten erscheint*. Beides braucht im Einzelfalle nicht *gleichzeitig* zu bestehen. Leukämiker z. B. mit unzweifelhaft überreichlicher Harnsäure*produktion* (und entsprechend starker Exkretion) unterliegen nicht etwa regelmässig der Bildung von uratischen Konkretionen.

Freund und *Zerner* betrachten folgendes Verhältnis als massgebend für die Abscheidung von Harnsäure auch in den Geweben. Im *Harne* bildet sich kein uratisches Sediment, *wenn das Verhältnis Harnsäure*: P_2O_5 *der neutralen Phosphate kleiner ist als* 0,35 — 0,4. *Mangel an neutralen Phosphaten* führt die Entstehung des Niederschlages auch in Harnen mit *subnormalem Harnsäuregehalt* und *geringer Acidität* herbei. Die Menge der sauren Phosphate scheinen die Bildung des Sedimentes überhaupt wenig zu beeinflussen. Dieses Verhältnis *auf die Gewebe übertragen*, werden wir vielleicht *schon vor dem Auftreten lokaler gichtischer Processe* die Diagnose zu stellen in der Lage sein. Allerdings bedürfen wir hierzu einer Methode zur Bestimmung der Alkalinität und Acidität des Urins, welche die Grösse aller dieselben bestimmenden Faktoren gestattet (Mono- und Dinatriumphosphat, einfachund doppelkohlensaures Salz, Urate, freie organische Säure). Gegen eine entsprechende, von *Freund* und *Toepfer* angegebene Methode hat aber neuestens *Lieblein* Bedenken erhoben.

Eine weitere Frage wird es sein, ob in den klinischen Fällen von Harnsäurediathese *überschüssige Bildung* oder *Retention* überwiegt. Ersteres wird immer die einfachere Annahme sein, *wenn durch längere Zeit abnorm viel Harnsäure in den Exkreten erscheint*. Indirekt spricht dafür, dass beim Menschen, *je mehr er Harnsäure erzeugt*, *desto mehr die Rhodanbildung herabgeht*. Im Adenin

```
              HN — C = N
                   |      \
                   |       >CH
       NH = C      C — N //
            |      ||
           HN      CH
```

ist nämlich das C zum Teil doppelt an N gebunden. Beim völligen Zerfall derselben muss daher die Cyangruppe entstehen, welche sich mit nicht oxydiertem S verbindet und als Rhodanalkali in Speichel, Harn, Milh anzutreffen ist.

Alle Gifte und Krankheiten, welche einen beschleunigten oder verzögerten Zerfall von Gewebszellen, *vor allem von Leukocyten*, bewirken, erhöhen oder verringern auch die Harnsäureexkretion. Eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung

wurde von Horbaczewski u. a. konstatiert bei der Leukämie, den akuten Infekten (besonders der Pneumonie), der Inanition, verschiedenen Kachexieen, Lebercirrhose, bei ausgedehnten Hautverbrennungen. Alle diese Fälle sind mit der Anschauung verträglich, dass die Harnsäure aus dem sich umsetzenden Nukleïn hervorgeht. Seit Garrod durch sein bekanntes Fadenexperiment es wahrscheinlich gemacht hatte, dass die im Blute von Gichtikern wenigstens kurz vor und während eines Anfalles enthaltene Harnsäuremenge meist (etwas) grösser gefunden wird, als in der Norm, sind nur vereinzelte exakte Untersuchungen darauf zurückgekommen. Abeles konnte nicht nur nicht die ältere Angabe, dass Leber, Milz und Muskeln des Menschen Harnsäure enthalten, bestätigen, er fand die Säure auch in den Gelenken und Knorpeln, und ebenso im normalen Blute! Im Blute kranker Menschen liegen leider recht wenig genaue Einzelbestimmungen vor. Salomon wies Harnsäure nach im Blute von vier Pneumoniekranken und von Gichtikern (im Anfall). Bei akutem Gelenkrheumatismus, bei Nephritis und Diabetes mellitus hatte er negative Resultate. An einem bedeutenden klinischen Material hat von Jaksch mit der Ludwigschen Methode solche Bestimmungen ausgeführt. Im Blute Gesunder konnte er Harnsäure nicht finden. Die untersuchten Fälle von Krankheiten des Nervensystems ergaben gleichfalls negatives Resultat. Die Bestimmung bei Patienten mit Typhus abdominalis während der fieberhaften Periode war ebenso umsonst. In Krankheiten der Unterleibsorgane stellte sich ein wechselndes Ergebnis heraus. In einem Falle von Tumor lienis liess sich eine relativ bedeutende Menge Säure nachweisen. Ähnliches ergab sich bei Carcinoma ventriculi und (hypertrophischer Lebercirrhose. In 10 Fällen von Kardiopathie und Erkrankung der grossen Gefässe fand sich meist negatives Resultat. Dagegen liess sich in einem Falle von multipler Serosenentzündung eine recht bedeutende Menge von Harnsäure nachweisen. Im Blute von 6 Pneumonikern wurde regelmässig ein bedeutender Gehalt an Harnsäure festgestellt. In 9 von 11 Fällen von Nierenaffektion enthielt das Blut Harnsäure, öfter in beträchtlicher Quantität; besonders gross erwies sich der Harnsäuregehalt in den Fällen mit Granularatrophie. Positiv war endlich auch das Ergebnis bei Anämie mit Leukocytose. Die von v. Jaksch ermittelten Thatsachen stimmen in erfreulicher Weise zu der mehrfach erwähnten Horbaczewskischen Annahme, nach welcher wir deutliche Harnsäurereaktion im Blute in solchen Fällen erwarten müssen, wenn Symptome für abnorm reichliche Neubildung oder von gesteigertem Zerfall der Zellen (Leukocyten) im Organismus vorhanden sind.

Neusser fand in Fällen von uratischer Diathese (Podagra, Lithiasis uratica, ‚irreguläre Gicht“ als Muskelrheumatismus, Asthma nervosum, Hautaffektionen, gastro-intestinale Störungen, diabète gras, Neuralgieen, Neurasthenie) im Blute bei Ehrlichscher Färbung der frisch getrockneten Präparate, und zwar vor allem in den mononuklearen und selbst in den eosinophilen Leukocyten rings um den Kern gelagerte, mit der basischen Komponente (einer etwas modifizierten) Triacidmischung intensiv schwarz gefärbte Körner und Tropfen, bald unmittelbar aus dem Kern in das Plasma eindringend, bald dieses rosenkranzförmig einsäumend. Es handelt sich wahrscheinlich um chemisch modifizierte, in den Protoplasmaleib eingedrungene

Kernbestandteile. Die Fälle waren vielfach durch Stoffwechseluntersuchungen als in das Bereich der Harnsäurediathese fallend verifiziert.

Nach Neusser wären nun die Leukocyten bei Harnsäuredyskrasie abnorm reich an nukleïnartigen Substanzen, also abnorm reich an Vorstufen der Harnsäure. Das Interesse dieses Blutbefundes gipfle darin, dass hierdurch zunächst gewisse bisher nicht erkannte Manifestationen der Diathese diagnostisch zugänglich würden. Derselbe Blutbefund sei ferner für Fälle von Tuberkulose in prognostischer Hinsicht bedeutungsvoll; bei seinem Vorhandensein habe die Phthise einen besondern, zu fibröser Umwandlung der tuberkulösen Infiltrate tendierenden benigneren Verlauf.

Die Neusserschen Granula scheinen doch wohl identisch mit den „pyrenogenen" Körpern Löwits in den weissen Blutkörperchen des Flusskrebses (die Arthropoden bilden die Harnsäure nicht aus Nukleïnstoffen) und in gewissen Leukocyten des Knochenmarkes. Damit fiele die Erscheinung derselben in das grosse Gebiet der Karyorhexis und wäre gleichbedeutend mit einer chromatolytischen Degeneration der Leukocyten. Die Karyorhexis ist teilweise kadaveröser Natur; inwiefern die Neusserschen Granula an das Leben der Zellen geknüpft sind, bleibt zu untersuchen. Die gewählte Bezeichnung „uratische Veränderung der Leukocyten" ist aber deshalb noch nicht aufechtbar und es bleibt das Interesse der Neusserschen Granula, sofern sich nur durch exakte Stoffwechseluntersuchungen ausreichend ihre Beziehung zu Individuen mit Harnsäurediathese bestätigen lässt, kein geringes.

Hinsichtlich der letzten Ursache, welche den vorübergehend oder dauernd erhöhten Gehalt des Blutes und der Säfte an Harnsäure bewirkt, und über die unmittelbare Bedeutung derselben für die Pathogenese von Gicht und Lithiasis differieren die Meinungen der Pathologen ausserordentlich. Referent ist unvermögend, die verschiedenen Ansichten zu vereinigen. In Diskussion stehen die Ansichten von Garrod, Ebstein, v. Noorden, Pfeiffer, Roberts. Da vermehrte Produktion von Harnsäure allein erfahrungsgemäss nicht regelmässig zu Gicht und Lithiasis uratica führt, so scheint es, als ob, wie bereits betont, in Zukunft den harnsäurelösenden Faktoren der organischen Flüssigkeiten und Sekrete wieder grössere Aufmerksamkeit wird zugewendet werden müssen. Vielleicht werden die Untersuchungen von Roberts das Material für eine brauchbare Theorie liefern. Über die Alkalescenz des Blutes der Gichtiker liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Die besondere Vulnerabilität der Gewebe gegenüber einer Säure von wenig significanter Wirkung legt es nahe, an abweichenden Bedingungen der intimsten Organisation der Zellen (Zellkerne) zu rekurrieren; bisher ist die Aufnahme der pathologisch-anatomischen Prozesse der Gicht in die überhaupt wenig gewürdigte Gruppe der Vegetationsanomalieen allerdings nicht ernstlich unternommen worden.

Litteratur.

1. Ebstein, Beiträge zur Lehre von der harnsauren Diathese. Wiesbaden 1891.
2. Levison, Die Harnsäurediathese. Berlin 1893.
3. Duckworth, Die Gicht. Deutsch von H. Dippe. 1894.
4. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels.
5. Hoffmann, A, Konstitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.
6. Pfeiffer, E., Die Gicht. Wiesbaden 1891 und Berl. klin. Wochenschrift 1892.
7. Horbaczewski, Sitzungsber. d. kais. Akad. der Wissenschaften. Wien. mathem. naturw. Klasse. Bd. III. April 1891 u. zur Theorie der Harnsäurebildung. Wiesbaden 1892.
8. Mareš, Archives slaves de biol. Bd. III. S. 207.
9. Munk, J., Eulenburgs Encyclopädie. Bd. 21. S. 377.
10. Camerer, Deutsche med. Wochenschrift. 1891. Bd. 10. S. 11.
11. Krüger, Zeitschr. für phys. Chem. Bd. 20. S. 176.
12. Paschkis, H. u. Pal, Wiener med. Jahrb. Bd. II. S. 612.
13. Bruylants, J., Bull de l'acad. de méd. de Belg. (4) 2. 18. 1888.
14. v. Jaksch, Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. 11. S. 5.
15. Gumlich, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 17. S. 10.
16. Formanek, Sitzungsber. der kais. Akademie. Wien. Bd. III. April 1892.
17. Rohland und Schurz H., Pflügers Archiv. Bd. 47. Heft 9.
18. Bleibtreu und Schultze, Ebendaselbst. Bd. 95. S. 401.
19. Hirschfeld, Virchows Archiv. Bd. 117. S. 301.
20. Salomon, G., Virchows Archiv. Bd. 125. S. 554. u. Charité-Annalen. 1878. S. 139.
21. Roberts, W., On the chemistry cet. of uric acid, gravel, gout. London 1892 und Lancet 1892. June 18.
22. Haig, St. Bartholomeus hospitals report. 1890.
23. Töpfer, Wiener klin. Wochenschrift 1892. Nr. 3.
24. Neusser, Wiener Naturforscherversammlung. 1894. Tagblatt S. 307.
25. Freund, E. und Töpfer, Zeitschrift für physiol. Chemie, 19. Bd., S. 84.
26. Lieblein, V., Ebendas. 20. Bd. 52.
27. Freund, E. und Zerner, Wiener klin. Wochenschrift VI, S. 272.

F. Die Alkaptonurie.

Hier ist auch der Platz für eine kurze Besprechung des Wesens dieser allerdings niemals zu autotoxischen Paroxysmen, ja überhaupt kaum zu grober Schädigung des Körpers Anlass gebenden, an die Umsetzung des aromatischen Kernes im Eiweissmoleküle geknüpften Nutritionsstörung, welche erst seit 1891 ernstlich diskutiert wird. Es handelt sich dabei um das Auftreten der Trioxyphenylpropionsäure (Uroleucinsäure) $C_6H_2\begin{matrix}OH\\OH\\OH\\C_2H_4COOH\end{matrix}$

und der Dioxyphenylessigsäure (Homogentisinsäure) $C_6H_3\begin{matrix}OH\\OH\\CH_2COOH,\end{matrix}$

welche vom Tyrosin (Paraoxyphenyl-α-Amidopropionsäure)
$C_6H_4\begin{matrix}HO\\CH_2\end{matrix}$—$CHNH_2$—$COOH$ abstammen.

Nach Boedeker verstand man unter Alkaptonurie einen Zustand, bei welchem der Harn auch nach Beseitigung von Ameisensäure, Harnsäure, Glykuronsäure und Zucker die Eigenschaft behält, kräftige Reduktionen auszuführen und nach Zusatz von Alkali unter O_2-Absorption sich schwarz zu färben. Baumann und Wolkow untersuchten nun den Harn eines 67jährigen Mannes mit Alkaptonurie, bei welchem die auffallende Farbenveränderung des Harns schon seit der Jugend bestand ohne weitere Gesundheitsstörung. Eine 60jährige Schwester des Patienten hatte gleichfalls seit den Kinderjahren alkaptonartigen Urin. Beide Forscher isolierten die Homogentisinsäure und stellten ihre Konstitution fest. Auch hoben sie die nahe Analogie derselben mit der von Kirk in einem Falle aufgefundenen Uroleucinsäure hervor, deren Natur als Trioxphenylpropionsäure von Huppert erkannt worden war.

Das Tyrosin stammt aus dem aromatischen Kern des Eiweissmoleküles; es gehört zur Phenolgruppe der mannigfaltigen aromatischen Spaltungsprodukte. Das Tyrosin ist das einzige aromatische echte Verdauungsprodukt: es geht aus der Spaltung des Hemipepton durch Pankreasenzym hervor. Die im Darme nie fehlenden Fäulnisprozesse geben gleichfalls Anlass zur Bildung von Tyrosin aus Pepton. Dass Tyrosin endlich auch bei der Umsetzung der Eiweisskörper im Organismus als normales Zwischenprodukt resultiert, ist von Nencki und Schultzen wenigstens behauptet worden. Im Darm erfolgt die weitere Zerlegung des Tyrosins durch niedere Organismen in aromatische Oxysäuren, Phenol. Über das Schicksal des resorbierten, bezw. in die Cirkulation überführten Tyrosins ist wenig bekannt. Nach Tyrosingenuss sind beim Menschen und beim Hunde weder die Hippursäure noch Phenol und die gepaarten Schwefelsäuren im Harn vermehrt; der Benzolkern ist verschwunden, gerade so, wie die im Eiweissmolekül eingeschlossene aromatische Atomgruppe gleichfalls vollständig oxydiert wird. Mit Leichtigkeit spaltet der gesunde Organismus die NH_2-enthaltende Seitenkette ab und bildet NH_3 und Harnstoff. Vermutlich ist dies eine Funktion der Leber.

Das Versuchsindividuum Baumanns und Wolkows schied nun bei Fütterung mit Tyrosin nicht bloss mehr Homogentisinsäure aus, sondern das Tyrosin überging auch nahezu vollständig in diese Säure. Da erhob sich die Frage, handelt es sich hier um eine direkte Umwandlung in den Organen und Geweben? Baumann hat gewichtige Einwände gegen die Entstehung der Homogentisinsäure aus Tyrosin durch den tierischen Stoffwechsel erhoben. Jene Umsetzungen vollziehen sich nach ihm vielmehr ausschliesslich im Darmkanal, der mit hierfür spezifischen (bisher unbekannten) Mikroorganismen infiziert ist. Den vollen Beweis für die Entstehung der Säure im Darm vermochte aber Baumann nicht zu erbringen.

Embden hat Baumanns Vermutung durch Versuche geprüft. Seine Patientin schied gleichfalls bei Tyrosinzufuhr viel mehr Säure aus. Mittel, welche die Fäulnisprozesse im Darme herabsetzen (Terpentinöl, Kefir, Ricinusöl), vermindern nicht die Alkaptonausscheidung. In den Ricinusstühlen liess sich keine Homogentisinsäure nachweisen, die Ätherschwefelsäure im Harn aber

war vermindert, also eine stärkere Zersetzung der Säure im Darm unwahrscheinlich. Verabreichte Homogentisinsäure fand sich zu drei Viertel im Harn wieder; der Rest wird nicht im Darm durch Fäulniss zerlegt, sondern, wie die Bestimmung der gebundenen Schwefelsäure des Harns erwies, in den Geweben oxydiert. Bei subkutaner Injektion grösserer Mengen der Säure wird ein Teil unverändert im Harn abgeschieden, ohne Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure. Der Alkaptonharn enthält übrigens bemerkenswerterweise nur einen geringen Teil der normalen Harnsäuremenge. In Ogdens Fall (45jähriger, sonst gesunder Mann), in welchem täglich ungefähr 5 g Homogentisinsäure ausgeschieden wurden, zeigte sich gleichfalls stark verminderte Harnsäureexkretion.

Die Embdenschen Versuche sprechen gegen Baumanns Hypothese. Der menschliche Organismus scheint hier doch nicht bloss insofern beteiligt, als er ein spezifisches bakteritisches Produkt resorbiert und aus scheidet. Ist ja doch auch, wie das Beispiel der Phosphorvergiftung und der schweren Anämieen beweist, die Vermutung des ausschliesslich bakteriellen Ursprunges des Tyrosins zu verwerfen. Die Aufklärung, in welchem Umfange das Tyrosin physiologischen Leistungen des Organismus sein Herkommen verdankt und inwiefern Uroleucin- und Homogentisinsäure als Produkte des Intermediärstoffwechsels gelten dürfen, bleibt allerdings weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Das Symptom einer besonderen Krankheit scheint die Alkaptonurie nicht zu sein. Sie kommt bei anscheinend gesunden Individuen jeglichen Alters und im Verlaufe verschiedener krankhafter Prozesse zur Beobachtung.

Litteratur.

1. Boedeker, Zeitschrift für rat. Med. (3) Bd. VII. S. 130.
2. Kirk, Brit. med. Journ. 1886. Bd. II. S. 1017.
3. Huppert, Analyse des Harns. Wiesbaden 1890. S. 152, 155.
4. Wolkow und Baumann, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. XVII. S. 228.
5. Garnier et Voisin, Arch. d. phys. (5). IV. p. 225.
6. Embden, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XVII. S. 182 und Bd. XVIII. S. 304.
7. Ogden, H. V., Zeitsch. f. physiol. Chemie. Bd. XX. S. 250.

G. Die „interne" Sekretion und die Autointoxikation.

Den (gewöhnlich mit diesem Namen bezeichneten), auf äussere Oberflächen ergossenen Sekreten gegenüber unterscheidet die Physiologie seit Cl. Bernard und Brown Séquard ins Blut zurückkehrende secernierte Stoffe (Sécretion recrémentielle). Jedes Organ nimmt thatsächlich Substanzen aus dem Blute auf, welche, chemisch umgewandelt, wieder in Cirkulation gesetzt werden. Vor allem aber fallen drüsige Bildungen, wie Pankreas, Leber, Schilddrüse, Nebenniere, Hypophysis

cerebri und wohl auch Nieren [und Speicheldrüsen (?)] unter diesen Gesichtspunkt.

Das in den letzten Jahren riesig umfänglich gewordene Feld der (bereits früher erwähnten) internen Sekretionen ist für die den Referenten gesteckten Grenzen einerseits zu gross, andererseits vorläufig vom chemisch-physiologischen Standpunkte noch nicht genügend exakt ausgebeutet, als dass hier über gewisse, für die intermediären Autotoxikosen bedeutungsvolle allgemeine Momente hinausgegangen werden könnte.

Die inneren Sekrete sind entweder den Zwecken des Organismus dienende Verbindungen (Stufen des Intermediär-Stoffwechsels, z. B. Zucker) oder Exkrete (wie der in der Leber gebildete Harnstoff). Am meisten Interesse beanspruchen jene Stoffe, welche die Hauptrichtungen der Stoffbewegung weitgehend modifizieren (man vgl. als Beispiel die Wirkung des Pankreas auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Gewebe). Die Beziehungen zwischen Autointoxikation und innerer Sekretion werden nun naturgemäss umso unmittelbarer und gewinnen in dem Masse an Umfang, je mehr sich die Funktion der genannten Drüsen als exkretorische herausstellt. Denn unter dieser Voraussetzung erwachsen zahlreiche zur Anhäufung im Blute geneigte toxische Substanzen, welche unschädlich gemacht, bezw. entfernt werden müssen. Den Mechanismus dieser Wirkung kann man sich vorläufig durch einen Vergleich mit den Histozymen Schmiedebergs näher bringen. Spezieller Untersuchung bleibt vor allem vorbehalten, wie jene Giftstoffe chemisch geartet sind und in welchen Organen jedes einzelne derartige Sekret gebildet wird. Aber auch der mit der Ausschaltung (Erkrankung) der entsprechenden Organe verbundene Verlust nützlicher interner Sekrete führt — auf Umwegen allerdings — zur Selbstvergiftung: gewisse Stoffwechselprozesse bleiben stehen oder geraten in (teilweise) falsche Richtung. Man hat bisher den Beweis für die erstangeführte mögliche Beziehung immer durch Feststellung der Thatsache zu erbringen gesucht, dass das Blut von Tieren, die an der Exstirpation des fraglichen Organes starben, bei anderen Tieren, besonders bei solchen, welchen kurz vorher dasselbe Organ entfernt worden war, giftig wirkt. Die Schwäche dieser Beweisführung liegt auf der Hand.

H. Die Cachexia thyroïdiana.

Zunächst sei an dieser Stelle das geringe Thatsachenmaterial angedeutet, welches für die Existenz einer sogenannten Mucinämie verwertet wird.

Versuche von Horsley haben ergeben, dass bei dem durch Schilddrüsenexstirpation auftretenden Myxödem während des Lebens eine Vermehrung des durch

Speichel, Darmkanal und Blase ausgeschiedenen Mucins feststellbar ist. Die chemische Untersuchung der Kadaver soll Vermehrung (Anhäufung) von Mucin in den Geweben der verschiedensten Organe und im Blute nachgewiesen haben. Gley konnte bei Tieren nach der totalen Thyrektomie im Harn eine Substanz nachweisen, infolge deren toxischer Wirkung die Injektion des Harns bei Kaninchen Zuckungen hervorruft, welche, an den Masseteren beginnend, sich über die ganze Muskulatur verbreiten und das Versuchstier töten. Vielleicht handelte es sich bei diesen Experimenten um Mucin (?). Wagner und Hammerschlag konnten durch Mucineinspritzungen bei der Katze bisweilen tetanieähnliche Symptome hervorrufen. So wäre der Gedanke nahegelegt, das Myxödem und die Tetanie nach Kropfexstirpation als eine Form der Autointoxikation durch Mucin aufzufassen.

Man sieht leicht, dass zunächst noch weitere Thatsachen abgewartet werden müssen, wenn in diese Frage Gewissheit kommen soll. Da die Mucinfrage überhaupt noch sehr unvollkommen erforscht ist, wäre uns aber auch die Sicherstellung der Mucinämie vorläufig in ihrer Bedeutung wenig verständlich. Dass die Mucine im Intermediärstoffwechsel nicht gleichgiltig sind, geht jedoch zur Genüge aus ihrer weiten Verbreitung innerhalb des Organismus und ihrem reichlichen Auftreten in bestimmten Geweben hervor. Ihre Zersetzungsprodukte müssen eine Rolle spielen in der Frage von der Entstehung und Abspaltung der Kohlenhydrate, der Glykuronsäure und anderer Atomkomplexe.

Litteratur.

1. Horsley, Brit. med. Journ. 1892. p. 1622.
2. Gley, E., Arch. de physiol. norm. path. (5). T. IV. jan. avril 1892.
3. Eiselsberg, Über Tetanie im Anschluss an Kropfoperationen. Wien 1890 u. Wiener klin. Wochenschrift. 1892. Nr. 5.
4. Schlesinger, Wiener Medizinalzeitung. 1890. Nr. 30.

Die bekannten klinischen, physiologischen und morphologischen Thatsachen, welche in den letzten Jahren den Anstoss zu einer von Grund aus veränderten Auffassung der Funktion und der Bedeutung der Glandula thyreoidea geführt haben, können an dieser den intermediären Autotoxikose gewidmeten Stelle eine erschöpfende Zusammenstellung deshalb nicht beanspruchen, weil der Zusammenhang von Funktionsanomalien der Schilddrüse und gewissen Formen schwerer kachektischer Allgemeinerkrankung thatsächlich zwar feststeht, aber bisher aus Abweichungen des tierischen Chemismus höchstens ganz allgemein verständlich gemacht werden kann. Abgesehen von den nicht mehr abweisbaren Beziehungen zwischen Cachexia strumipura und Myxödem einer- und pathologischen Funktionsabweichungen der Schilddrüse andererseits, drängen sich in jüngster Zeit auch solche, allerdings noch viel weniger aufgeklärte, mit dem

Morbus Basedowii auf. Man spricht von einer chemisch-toxischen Theorie dieser öfter kachektischen Konstitutionsanomalie.

Es war Moebius, welcher zuerst einer solchen Auffassung der Beziehungen der Glandula thyreoidea zur Gravesschen Krankheit sich zuwendete. Seine Ansichten werden allerdings in ihrer ursprünglichen Fassung Korrekturen sich gefallen lassen müssen. Diese Ansichten fussen nämlich auf dem supponierten Gegensatz in anatomischen Befunden und in symptomatischer Beziehung zwischen Basedowscher Krankheit und Myxödem. Aber dieser Gegensatz ist vielfach kein so scharfer; es sind Ähnlichkeiten und Übergänge zu berücksichtigen. Auch scheint ein vorläufig mehr logischer Gegensatz wenig geeignet, die Pathogenese des M. Graves aufzuklären. Die einfache Steigerung einer für den Organismus unentbehrlichen Sekretion als krankmachendes Agens bedarf zunächst selbst weiterer Aufklärung. Ist ferner Myxödem wirklich das Ergebnis einer Mucinämie, wie stellt sich der Morbus Basedowii dar? Wie kompliziert die Vorgänge im Stoffwechsel der Drüse, in der Konstitution ihres Sekrets und dem Modus der Resorption sein müssen, ist uns unmöglich zu durchschauen. Inwieweit sich gesteigerte Sekretionsthätigkeit und (unbekannte) qualitative Veränderung des Sekretes mit spezifischer pathogener Wirkung kombinieren, kann bisher nicht abgegrenzt werden. Die vereinzelten Befunde von „Ptomainen“ im Harn der Basedow-Kranken beweisen wenig.

Litteratur.

1. Moebius, Centralbl. für Nervenheilkunde. 1887. Nr. 8 und Zeitschrift für Nervenkrankheiten. Bd. 1. 1891.
2. Gauthier, Révue de méd. 1890.
3. Müller, Fr., Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 51. S. 4.
4. Chevalier, Thèse. Montpellier 1890.
5. Boinet, Gazette des hôpitaux. 1891. p. 1062.

Fr. Kraus (Graz).

J. Die Urämie.

Von

G. Honigmann, Wiesbaden.

Litteratur.

1. Albu, Über die Darstellung von Toxinen aus dem Harn bei akuten Krankheiten. Berl. Klin. Wochenschr. 1894. Nr. 1. — Über die Ausscheidung toxischer Substanzen aus dem Organismus bei akuten und chronischen Krankheiten. Ibidem Nr. 48.
2. Astaschewski, Zur Frage von der Urämie. Petersb. med. Wochensbhr. 1881. Nr. 27.
3. Banti, Über urämische Perikarditis. Centrb. f. allg. Pathologie und pathol. Anatomie. 1894. S. 461.
4. Barié, Pathogénie de la stomatite urémique. Gazette des hôpitaux. 1892.
5. Beco, Über die Ätiologie der urämischen Perikarditis. Centrbl. f. allg. Path. etc. 1894.
6. Binet, Recherches sur une substance thermogène de l'urine. Rev. med. de la Suisse rom. 1891. Bd. XII. S. 10.
7. Blanc, De la toxicité urinaire de la femme enceinte etc. Annales de Gynécol. Bd. 34 u. 36.
8. Boinet, De l'hémiplégie urémique. Revue de médecine Bd. XII. S. 12. (1892) (enthält die gesamte übrige Litteratur über urämische Hemiplegieen).
9. Bouchard, Leçons sur les maladies de l'autointoxication. Paris 1887.
10. Brown-Séquard et d'Arsonval, Comptes rendues de la societé de biologie. Juin 1889.
11. Brown Séquard, Importance de la secrétion interne des reins. Archives de physiol. T. V. 1893.
12. Cavazzani e Rebustello, Azione dell' urea sui centri vasomotori dei reni. Arch. pei le science med. Vol. XVI. cit. nach Virchow-Hirsch.
13. Cohnheim, Allgem. Pathol. II. Auflage. S. 471.
14. Courdoux, De l'hyperthermie dans l'urémie. Thèse de Paris 1894. (enthält fast die gesamte Litteratur über die Hyperthermie).
15. Denny et Chouppe, Feré, Voisin, Sociéte des hôpitaux 1892, Sèance de 24. VI. ref. Gazette des hôp. 1892.
16. Dunin, Cerebrale Herdsyptome im Verlaufe der Urämie. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 7.
17. d'Espine, De l'accumulation du sel de potasse dans le sérum pendant l'attaque d'eclampsie. Rev. de Médecine 1884. S. 689.

18. Ewald u. Jakobsohn, Über ptomainartige Körper im Harn bei chronischen Krankheitsprozessen. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 2.
19. Feltz et Ritter, De l'urémie experimentelle. Paris 1881.
20. Ferréol, Bull. et mémoires de la societé médicale des hôpitaux. Paris 1890. cit. nach Brown-Séquard. (Anmerk. 11.)
21. Fischer, Zur Kenntnis der Darmaffektionen bei Nephritis und Urämie. Virchows Archiv 134.
22. Fleischer, Beiträge zur Lehre von den Nierenkrankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 29. Berichte des Kongresses für innere Medizin. 1885 und 1887.
23. Frerichs, Die Brightsche Nierenkrankheit. Braunschweig 1851.
24. Geigel, Die Cirkulation im Gehirn und ihre Störungen. Virch. Arch. Bd. 119. S. 93.
25. Goldflam, Über eine eigenthümliche Form von periodisch familiärer, wahrscheinlich autointoxikatorischer Paralyse. Ztschr. f. klin. Med. Bd. XIX. Supplem.
26. Griffith, Compt. rendues. T. 113 u. 114. Citiert nach Albu. (Anm. 1.)
27. Gumlich, Über die Ausscheidung des Stickstoffs im Harn. Ztschr. f. phys. Chemie. Bd. XVII.
28. v. Herff, Zur Theorie der Eklampsie. Centralbl. f. Gynäkol. Bd. XVI. S. 230.
29. Hlava und Thomayer, Über die pathol. anat. Bedingungen des uräm. Symptomenkomplexes bei Nephritiden. Wiener med. Jahrbücher. 1882. II. Heft.
30. Hoffmann, K. B., Über Kreatinin im normalen und pathol. Harn. Virchows Archiv. Bd. 48. Citiert nach v. Noorden. (Anm. 46.)
31. Hoppe, citiert nach Bartels Handbuch der Krankheiten des Harnapp. S. 105.
32. Horbaczewski, Beiträge zur Lehre von der Urämie. Wiener med. Jahrbücher 1883.
33. v. Jaksch, Über die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten. Ztschr. f. klin. Med. Bd. XIII. Über Urämie. Eulenburgs Realencyklopädie 1890. Bd. XXII. S. 87.
34. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttg. 1893. S. 725.
35. Kruse, Über die Beziehungen des kohlens. Ammoniaks zur Urämie. Inaug.-Diss. Greifswald 1887.
36. Landois, Die Urämie. II. Auflage; Wien und Leipzig 1891.
37. Laulanié et Chambrelent, Recherches expérim. sur la toxicité de l'urine pendant la grossesse. Arch. de Gynécol. Bd. 34.
38. Lépine (Aubert, Guérin), Comptes rendues T. 101. S. 90; Revue de Médecin 1882, 1884. Citiert nach Albu. Anm. 1.
39. Derselbe, Sur une autointoxication d'origine rénale. Rev. de Méd. 1889.
40. Liebermann, L. Notiz über das chemische Verhalten des Nierenparenchyms. Pflügers Arch. Bd. 50. S. 55. — Neuere Untersuchungen über das Lecithalbumin. Bd. 54. S. 573 Studien über die chemischen Vorgänge bei der Harnsekretion. Ibidem S. 585.
41. v. Limbeck, a) Zur Lehre von der urämischen Intoxikation. Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. XXX. — b) Zur Lehre von der Urämie. Prager med. Wochenschr. 1892. Nr. 8. Bd. XVII.
42. Luff, Englische Doktordissertation. Citiert nach Albu. Anm. 1.
43. Mairèt et Bosc, Recherches sur les causes de la toxicité de l'urine normal. Arch. de phys. normale et path. Bd. XXIII. S. 2.
44. Meyer, Contribution à la pathogénie de l'urémie. Arch. de physiologie. Bd. V. 1893.
45. v. Noorden u. Ritter, Untersuchungen über den Stoffwechsel Nierenkranker. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIX. Supplem.
46. v. Noorden, Lehrbuch d. Pathol. d. Stoffwechsels. Berlin 1893. Daselbst sind die anderen erwähnten Autoren genau citiert.
47. Oppler, Beiträge zur Lehre der Urämie. Virchows Arch. Bd. XXI. Citiert nach Bartels Lehrbuch.
48. Peiper, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Virch. Arch. Bd. 116.
49. Pouchet, Contributions à la connaissance des matières extract. de l'urine. Revue de Paris 1880.

50. Rénaut, Sur la fausse imperméabilité de certains reins brightiques et la thérapie de l'urémie comateuse. Bull. de l'Acad. de Méd. Bd. XXIII. 1890.
51. de Renzi, Über die chemische Reaktion des Blutes. Virchows Archiv Bd. 102.
52. Riegel, Über die Veränderung des Herzens und des Gefässsystems bei akuter Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VII.
53. Rommelaire, De la pathogénie des Symptomes urémiques. Journal de Médecine. Bruxelles 1867.
54. Rosenstein, Die Pathol. und Therapie der Nierenkrankheiten. III. Aufl. Berlin 1894.
55. Rothmann, Über die transitor. Erblindung bei Urämie. Berliner Klin. Wochenschr. 1894. Nr. 30.
56. Rumpf, W., Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Centralbl f. klin. Med. 1891.
57. Sacaze, Utilité de la saignée dans les nephrites infectieuses avec accidents graves. Rev. de Méd. Bd. XIII. 1893.
58. Schiffer, Verhandlungen des Vereins für innere Medizin. Citiert nach Stadthagen Anm. Nr. 60.
59. Schottin, Beiträge zur Chakteristik der Urämie. Archiv für phys. Heilkunde. Bd. XII. 1853.
60. Stadthagen, Über das Harngift. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XV.
61. Szpanbock, Über die Veränderungen in der Erregbarkeit der Gehirnrinde bei Unterbindung der Ureteren. Gazeta lekarska. 1891. Nr. 48. Cit. nach Virchow-Hirsch.
62. Tarnier et Chambrelent, Toxicité du sérum sanguin chez les femmes enceintes atteintes d'eclampsie. Annales de Gynécol. Bd. XXXVIII.
63. Thudichum, Compt. rendues T. 106. 1888. Citiert nach Kobert. (Anm. 34.)
64. Traube, Eine Hypothese über den Zusammenhang, in welchem die sogenannten uräm. Anfälle zur Erkrankung der Urämie stehen. Ges. Abhandl. Bd. II. S. 551.
65. Vanni e Manzini, Nella parte che spetta al rene nella patogenesi della uremia. Gaz. degli ospedali 1893. Bd. XII. S. 16. Citiert nach Centralbl. f. klin. Med. 1894. S. 561.
66. Voit, Zeitschr. für Biologie Bd. IV. S. 140.

Mit den Anfängen der Kenntnis des unter dem Namen der Urämie zusammengefassten Symptomenkomplexes ist in die Klinik und Pathologie der Begriff der Selbstvergiftung durch Zurückhaltung normaler Ausscheidungsprodukte, der allerdings an eine schon in früheren chemiatrischen Theorieen herrschende mystische Vorstellung anknüpfte, zum ersten Male wissenschaftlich eingeführt worden. Wiewohl die Urämie daher den Anstoss zu einer neuen Lehre gegeben und wiewohl ihr Studium schon länger als ein halbes Jahrhundert das Interesse hervorragender Forscher wachgehalten, so vermochte sie weder ihrerseits auf den weiteren Ausbau der Pathologie der Autointoxikationen einen bestimmenden Einfluss auszuüben, noch sind die durch diese besonders in den letzten Jahren gewonnenen Fortschritte der endgültigen Erledigung der für sie wichtigsten Fragen zu Gute kommen. Der für die Aufstellung und Bekämpfung von „Theorieen“ für sie verthane Aufwand steht in keinem Verhältnis zu den brauchbaren positiven Thatsachen, die man zu ihrer Aufklärung benutzen kann, geschweige denn zu der Möglichkeit einer einheitlichen Erklärung der mannigfaltigen Erscheinungen. Mein Referat wird sich daher mehr

mit der Erörterung theoretischer Anschauungen, als mit thatsächlichen Befunden zu beschäftigen haben.

Die Frage, welche von Anfang an die Untersucher interessierte, ob gewisse einzelne Harnbestandteile oder zusammengehörige Gruppen von solchen für die ganze Symptomenreihe verantwortlich gemacht werden sollen, kann jetzt wohl endgültig verneint werden. Vom Harnstoff, dem zu allererst nach den Entdeckungen Brights die Hauptrolle zugeschrieben wurde, ist man bekanntlich auch schon in den ersten Zeiten wieder abgekommen, wenngleich auch vielfache Untersuchungen feststellten, dass in der Regel mit der Urämie eine Harnstoffüberladung des Blutes einhergehe. Die Thatsache, dass auch das Blut nicht urämischer Nephritiker sehr reich daran sein könne, vor allem, dass damit eingebrachte Injektionen von Tieren sehr gut vertragen wurden, liess seine Wirksamkeit von vornherein zweifelhaft erscheinen und veranlasste indirekt wohl hauptsächlich die berühmte Frerichssche Ammoniakhypothese, der wir weiter unten noch einige Worte widmen werden. Trotzdem darf auch heute noch nicht vergessen werden, zu registrieren, dass es Voit (66) gelang, nach Einverleibung grösserer Harnstoffmengen dann jedesmal schwere Vergiftungserscheinungen beim Hunde hervorzurufen, wenn er gleichzeitig die Wassereinfuhr beschränkte und dadurch die Elimination des Stoffes erschwerte oder aufhob. Nach den neueren Untersuchungen von Fleischer (22) steht es nunmehr fest, wie schon früher angenommen wurde, dass die Ů-Vermehrung im Blut während der Urämie die Regel ist, dass eine solche jedoch bei Nephritikern bestehen kann, ohne Urämie hervorzurufen und dass andererseits selbst beim Anfall eine reichliche Ausscheidung von Harnstoff erfolgen kann. Als Zeugnis für die verhältnismässige Unschädlichkeit des zurückgehaltenen Stoffes sei übrigens hier eines von Ferreol (20) veröffentlichten Falles gedacht, in welchem nach achttägiger Anurie an einem Tage 10½ Liter Urin mit 147 g Harnstoff entleert wurden. Dagegen hat Bouchard (s. u.) unter den von ihm zu isolieren versuchten toxischen Prinzipien des Urins auch den Harnstoff gefunden, desgleichen verdient eine Untersuchungsreihe von Cavazzani und Rebustello (12) Erwähnung, welche durch sinnreiche Experimente festzustellen vermochten, dass Injektion von Harnstoff auf die Vasomotoren der Nierengefässe einen wesentlichen Einfluss ausübe und Gefässerweiterung und Stromverlangsamung hervorriefe. — Ob der Harnstoff also an der Urämie mitwirken kann, ist daher durch die bisherigen Untersuchungen noch nicht ausgeschlossen.

Von anderen stickstoffhaltigen Ausscheidungsprodukten sind dann noch die sogenannten Extraktivstoffe, vor allem das Kreatin bezw. Kreatinin genannt worden. Die Aufmerkamkeit auf diese wurde

bekanntlich zuerst von Schottin (59) gelenkt, der sie im urämischen Blut und Transsudat vermehrt ausrechnete. In ähnlicher Weise äusserten sich Oppler (47) und Hoppe (31), alle drei sprachen übrigens auch noch die Vermutung aus, dass durch die Beeinträchtigung des Stoffwechsels bei Nierenkranken intermediäre Produkte der Eiweissoxydation auftreten könnten, die ähnlich wie die Ermüdungsstoffe der Muskeln im Centralnervensystem Lähmungs- und Reizerscheinungen auswirkten. Auch in neuerer Zeit wurden Beobachtungen gemacht, welche die Bedeutung der Extraktivstoffe in den Vordergrund drängen sollten. Gumlich (27) trennte durch Fällung vermittelst Phosphorwolframsäure die verschiedenen N-haltigen Produkte des Harns, bestimmte gleichzeitig den Betrag des Harnammoniak und berechnete so den Stickstoff vom Harnstoff, Ammoniak und „Extraktivstoffen" (inkl. der Harnsäure) besonders. Er fand in einem Falle von Urämie, der unmittelbar vor und nach den Anfällen untersucht werden konnte, vorher abnorm geringe, nachher abnorm hohe Werte dieses Stickstoffbetrags (5,4 : 19,0 % gegenüber den normal von ihm bei Nephritikern gefundenen 9—11 % des Gesamt-N). Lange vor ihm hatte übrigens K. B. Hoffmann (30) Kreatinverminderung im Harn vorgeschrittener Nephritiker auch bei kreatinreicher Nahrung nachweisen zu können geglaubt. Schliesslich fand Landois (36) bei seinen noch weiter unten zu beschreibenden Versuchen künstlicher urämischer Anfälle beim Hunde in dem Kreatinin einen für die Herstellung des eklamptischen Symptomenbildes sehr wirksamen Stoff. Auch von den übrigen Harnbasen, die von Thudichum (63) isoliert wurden, besonders von den darunter befindlichen Harnfarbstoffen, hat Kobert (34) eine Mitwirkung vermutet, ebenso auch einige französische Forscher, die neuerdings die Harngiftigkeit studiert haben (Mairet et Bosc (43)). Dagegen haben die Versuche von Feltz und Ritter und auch Bouchard (9) eine besondere Giftwirkung des Kreatinins nicht annehmbar erscheinen lassen.

Feltz und Ritter (19) waren es, die den Aschenbestandteilen des Harns ihre Aufmerksamkeit zuwandten, auf deren Giftigkeit übrigens auch schon Voit (66) hingewiesen hatte; sie sowie unabhängig von ihnen Astaschewsky (2) fanden im Blut nephrotomierter Tiere Vermehrung der Kalisalze vor und brachten dies mit der klinischen Urämie in Zusammenhang. Sie suchten ihrer Anschauung dadurch eine experimentelle Stütze zu verleihen, dass sie die Salze des Harns in 3tägiger Äquivalentmenge Tieren einspritzten, die dann unter Krämpfen zu Grunde gingen. d'Espine (17) konstatierte dann im Blutserum eklamptischer Frauen Vermehrung des Kali bei Kaliarmut des Urins. Die Verallgemeinerung dieses Befundes wurde durch die Untersuchungen von Horbaczewski (32) widerlegt. Später wies jedoch Landois (36) mit Recht

darauf hin, dass die von Feltz und Ritter erzeugten Symptome mit Urämie nichts gemein hätten und nur durch die Herzwirkung des Kali zu deuten seien, und von Limbeck (41a) [s. u.] erklärte ihre Blutbefunde aus postmortalen Veränderungen. — Die Rolle der Aschenbestandteile des Harns als selbständige direkte Ursache der Urämie ist daher wohl als ausgespielt zu betrachten. Sieht man von ihnen ab, so bleiben die normalerweise ausgeschiedenen stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte übrig, welche von den früheren Autoren der Reihe nach für das Zustandekommen des Krankheitsbildes verantwortlich gemacht wurden.

Das Unbefriedigende dieser einseitigen Erklärungsversuche, das heute klar auf der Hand liegt, wurde, als noch alle Untersuchungen in den Anfängen steckten, frühzeitig von Frerichs (23) scharfblickend erkannt. Die von ihm sehr geistreich ersonnene Theorie, dass es etwas anderes, neu hinzugekommenes sein müsse, um den eigenartigen Symptomenkomplex zu schaffen, das er bekanntlich in der Giftwirkung des aus dem Harnstoff durch Fermentwirkung entstandenen kohlensauren Ammoniak sah, bildet den ersten Versuch, auf eine andere Weise der direkten Frage beizukommen. Allerdings nur den vergeblichen, denn die thatsächlichen Unterlagen, die er zu geben versuchte, konnten exakten Untersuchungen nicht Stich halten und nach jahrelangen Diskussionen musste die Hypothese als gänzlich unhaltbar beiseite gelegt werden. Heute denkt kein Mensch mehr an den kohlensauren Ammoniak als Ursache der Urämie, überflüssigerweise hat noch im Jahre 1887 Landois seinen Schüler Kruse (35) die Unzulänglichkeit dieser Anschauung nachweisen lassen. — Die ganze Forschungsperiode, die unter dem Zeichen von Frerichs Hypothese stand, wurde schon von Rommelaire [1867] (53) und Voit [1868] (66) endgültig abgethan. Ersterer machte mit Recht darauf aufmerksam, wie aussichtslos es sei, einem einzigen Harnbestandteile die Fähigkeit zur Erzeugung der fraglichen Symptome zuzuschreiben. Diese Wirkung könne nur durch Retention aller N-haltigen Substanzen erzeugt werden, die je nach dem verschiedenen Grade der Oxydation, den sie im Organismus erfahren, der eine mehr, der andere weniger beteiligt seien. Ebenso komme es dabei wahrscheinlich auch auf die Ausscheidungsgrösse des Wassers an. Ähnlich, aber noch allgemeiner, sprach sich Voit aus. Es treten die krankhaften Symptome auf, wenn irgend ein Stoff, der nicht zur Zusammensetzung des Körpers gehört, sich ansammelt und nicht fortgeschafft werden kann. Bei der Unterdrückung der Harnabsonderung ist es daher nicht ein einziger Bestandteil, der Schaden bringe, sondern alle mitander. Unter den gleichen Umständen könne daher aber auch irgend ein fremdes Salz, wie kohlensaures Ammoniak oder Glaubersalz, die nämlichen Erscheinungen machen. (So gelang ihm dies durch Anhäufung von benzoë-

saurem Natron im Organismus.) Er hält daher auch den Namen „Urämie“ für unangebracht.

Die Hauptschwierigkeit der Erklärung des Symptomenkomplexes lag in zwei Umständen. Zunächst in der klinischen Eigenart des Krankheitsbildes selbst, das einmal eine Summe oft heterogener Allgemeinerscheinungen (Lähmung, Reiz, Koma, Konvulsionen etc.) vereinigt, das andre Mal ganz cirkumskripte vereinzelte Herderscheinungen (Amaurose, Hemiplegien) erzeugt, manchmal zu stürmischen Wiederholungen neigt, manchmal sich mit einem einzigen Auftreten begnügt, manchmal schliesslich einen langdauernden chronischen, aber weniger intensiven Krankheitszustand hervorruft. Mehr noch als dies musste das wechselnde Verhalten der Nieren selbst die Erklärung erschweren, das mit den Anfällen in keinen richtigen Parallelismus zu bringen war, weder in Bezug auf Form, Ausbreitung und Dauer der Erkrankung noch auf das Verhalten des Harns in der Ausscheidung des Wassers oder der N-haltigen Bestandteile. Um alle diese so verschiedenen Momente möglichst in Einklang zu bringen, hat Traube (64) bekanntlich eine mechanische Erklärung versucht. Sie sah das massgebende Moment an der bei Nierenkranken so häufigen Kombination von Hydrämie und arterieller Drucksteigerung. Durch Zunahme der hohen arteriellen Spannung oder der Hydrämie komme es dann zu Hirnödem und Anämie der Hirnsubstanz, die im Grosshirn lokalisiert lediglich Koma, im Mittelhirn und der Med. oblongata Konvulsionen hervorrufe. Auch diese Anschauung ist in ihren Einzelheiten und in ihrer Allgemeinheit längst widerlegt, vor allem durch den Umstand, dass das Hirnödem gar kein konstanter Befund bei Urämie ist, auch lässt sie das Entstehen der Urämie bei plötzlicher Anurie infolge von Nierensteinen etc. ganz ausser acht. Trotzdem ist sie noch in neuester Zeit zum Ausgangspunkt der Darstellung geworden, die Rosenstein (84) auch noch in der letzten Auflage (1894) seines bekannten Lehrbuchs giebt. Nach seiner Auffassung liegt der Schwerpunkt der Traubeschen Theorie in dem Zustandekommen einer akuten Hirnanämie, gleichviel ob mit ob ohne Ödem. Dies könne in vielen Fällen wohl in der von Traube auseinandergesetzten Weise zustande kommen, kann sich aber mit gleichem Erfolge auch in ganz anderer Weise produzieren. Es kann unter den zurückgehaltenen Harnbestandteilen sich auch ein Stoff befinden, welcher hauptsächlich auf die Gefässnerven des Gehirns wirkt und eine akute Anämie bald dieser, bald jener Hirnteile hervorruft. Denn nur die Theorie der Urämie kann auf Geltung Anspruch erheben, welche die klinischen Erscheinungen in ihrer Gesamtheit erklärt. Und dies thut keine, die nicht die Möglichkeit der Ursache in verschiedenen Lokalisationen des centralen Nervensystems zulässt, woraus allein die Vielgestaltigkeit der Symptome erklärlich ist. Die

mittelbare Ursache ist daher die Harnretention, die unmittelbare die Wirkung auf die vasomotorischen Nerven aller oder vereinzelter Hirnprovinzen — ob durch Herzschwäche (Cohnheim 13) oder durch plötzliche Verstopfung der Harnkanälchen, hervorgerufen, müssen noch Untersuchungen lehren. Der eben entwickelten Anschauung fehlt jedoch sowohl die pathologisch anatomische, wie die experimentelle Unterlage; weder ist die Anämie konstant, noch ist ein gefässkrampferregendes Gift nachgewiesen. Rosenstein sagt ja auch selber bezeichnenderweise: Es kann! Fleischer (22) nimmt übrigens auch auf Grund der Leichenbefunde seiner Versuchstiere einen Gefässkrampf an, welcher die Blutverteilung in den verschiedenen Organen verändere und besonders in Hirn Anämie erzeuge. Geigel (24) macht auf Grund der Versuche dieses Autors den supponierten Gefässkrampf der Hirnarterien zum Ausgangspunkt seiner Anschauung über die Blutverteilungsmechanik im Gehirn bei Urämie, (Kapillarenerweiterung auf Grund arteriellen Blutgefässkrampfes), die jedoch ohne die nicht hierhergehörige Erörterung seiner allgemeinen Theorie der Hirnblutcirkulation nicht verständlich ist. Ebenfalls von dem Bedürfnis, die Vielgestaltigkeit des urämischen Erkrankungsbildes zu erklären, sind die Versuche von Landois (36) ausgegangen. Landois stellte fest, dass gewisse Harnbestandteile, vor allem die Extraktivstoffe und die Salze, weniger der Harnstoff, auf die in der Äthernarkose freigelegte Oberfläche des Gehirns von Kaninchen, Hunden und Affen gebracht, infolge von chemischer Reizung der Teile Erscheinungen hervorrufen, die dem urämischen Anfalle gleichen. Je nach der Dauer der Einwirkung und der Wahl der Applikationsstelle vermochte er nicht nur Koma und Konvulsionen, sondern auch noch andere während der Urämie beobachtete Vorgänge hervorzurufen, so dass unter den künstlich bei den verschiedenen Versuchstieren zustande gebrachten Erscheinungen kaum Züge fehlten, welche das Ensemble des urämischen Anfalls zusammensetzen. Diese Versuche veranlassen ihn zu folgender Erklärung. Das Wesen der Urämie besteht in einer toxischen Einwirkung von solchen Substanzen auf das Gehirn, welche normalerweise durch den Urin entleert werden sollen und zwar der sogenannten Extraktivstoffe und Salze. Indem diese Stoffe vom Blut aus, in dem sie sich infolge der gestörten Harnabsonderung aufspeichern müssen, mit dem Centralnervensystem in innige Berührung gebracht werden, erzeugen sie in demselben einen anhaltenden Reiz. Als das hervorstechendste Zeichen bildet sich ein Zustand im Gehirn aus, der von ihm als die „eklamptische Erregbarkeitsstufe" bezeichnet wird. Derselbe besteht darin, dass es durch die Summation der anhaltenden, an sich zu schwachen chemischen Reize zu einem Ausbruch der Konvulsionen kommt; während der Entwickelung dieser Krampferscheinungen wird die Thätigkeit der Hemmungsvorgänge in der

Hirnrinde geschädigt oder aufgehoben. Der Angriffspunkt der Krämpfe liegt in den psychomotorischen Centren der Grosshirnrinde, doch können sich Erschütterungen auf Pons und Medulla oblongata fortpflanzen. Oft verbinden sich damit Reizungs- und Depressionserscheinungen in anderen Gebieten der Rinde (Koma, Bewustseinsstörungen, psychische Anomalien), schliesslich kann sich der Reizzustand auch dem Rückenmark mitteilen und die Reflexerregbarkeit beeinflussen. Des ferneren versucht Landois durch genauere Analyse der einzelnen urämischen Symptome in den verschiedenen Organen den centralen Anteil gegenüber peripheren Momenten in den Vordergrund zu stellen, was ihm auch zum grossen Teil gelingt. — Die Landoisschen Versuche sind an sich wegen der grossen Ähnlichkeit der erzielten Rindenreizwirkungen mit dem urämischen Anfall bezw. mit Teilerscheinungen desselben sehr interessant. Auch bezeichnet der von ihnen in die klinische Pathogenese herübergenommene Begriff der „eklamptischen Erregbarkeitsstufe“ einen Zustand, der sich mit manchen klinischen Thatsachen im Einklang befindet, da zur Hervorbringung desselben ausser den bei Urämie zu supponierenden, chronischen, toxischen Einflüssen auch noch andere nervenerregende Momente, die jeder Kliniker wohl vor Beginn eines urämischen Anfalls oft bemerkt, mitwirken können. Namentlich der Puerperaleklampsie mit ihrer besonderen Pathogenese musste er zugute kommen und ist in der That auch von v. Herff (28) als Unterlage zu einer speziellen Theorie derselben ausgenutzt worden. Aber gerade, wo es sich um den Mechanismus des Anfalls handelt, sind die Analogieen Landois' mit den durch örtliche Rindenapplikation der toxischen Stoffe hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen sehr gewagt. Landois anerkennt dies auch selbst und nimmt zur Erklärung desselben an, dass das Gefässsystem die Eigenart habe, die im Blut deponierten heterogenen Substanzen möglichst rasch an die Gewebe abzugeben, was er bei Transfusionsversuchen mit fremdartigem Tierblut am Hämoglobin beobachten konnte. Dafür sprächen auch die Überschwemmungen der Gewebe bei Urämie mit Harnstoff und dergleichen. Damit ist aber noch lange nicht erklärt, dass gerade die Hirnrinde zum Depot dieser Stoffe besonders einlädt; noch weniger ist die Verschiedenheit der Anfälle bei anscheinend gleicher Schädigung des Gehirns unserem Verständnis näher gerückt. Es erscheint daher fraglich, ob wirklich jeder uränische Insult primär von der Hirnrinde ausgeht. Auch sonst lassen manche der Landoisschen Erklärungsversuche noch die verschiedensten Fragen über die Symptomatologie des Anfalls offen. So sind die Fälle, in denen er nur und gleich von Anfang an, aus Lähmungs- und Depressionserscheinungen (Hemiplegie, Koma, Amaurose) besteht, ohne irgénd welche Reizerscheinungen darzubieten, durch die von ihm angenommene „Lähmung durch Überreizung“ nicht befriedigend erklärt.

Nicht unerwähnt möchte ich übrigens hierbei eine Arbeit von Szpanbock (61) lassen, welcher die elektrische Erregbarkeit der Hirnrinde vor und nach Ureterenligatur beobachtete und unter Zunahme der urämischen Erscheinungen Abnahme derselben feststellte — also einen Vorgang, der eigentlich eine der Landoisschen entgegengesetzte Vorstellung von der Wirksamkeit des Harnverschlusses auf die Erregbarkeit der Hirnrinde erweckt. Schliesslich ist es sehr willkürlich, wenn Landois die beim Tierexperiment wirksamen Extraktivstoffe und Salze ohne weiteres als die wirksamen Agentien für die menschliche Urämie proklamiert. Im Blut und in den Geweben ist zudem bisher nur das ungiftige Kreatin nachgewiesen, das giftige Kreatinin nur in sauren Verbindungen, wie im Harn (siehe auch oben das über die Extraktivstoffe gesagte).

Wieder mehr an die alte Forschungsrichtung, besonders an die Versuche von Feltz und Ritter knüpfen eine Reihe moderner Untersuchungen, hauptsächlich französischer Pathologen an, die sich mit der Feststellung der Giftigkeit des normalen und pathologischen Urins beschäftigten. Die Hauptvertreter dieser Richtung sind Bouchard (9) und Lépine (38) und deren Schüler. Die Untersuchungen gingen so vor sich, dass in die Ohrvene des Versuchstieres (Kaninchen) so lange filtrierter und sterilisierter Harn eines Tieres derselben oder einer anderen Species injiziert wurde, bis der Tod eintrat. Auf diese Weise konnten die Symptome studiert und die kleinste Dose ausgerechnet werden, welche genügt, um ein Tier durch die Harneinführung zu töten. Die Harnmenge, die für 1 Kilo Tier hierzu nötig ist, wurde von Bouchard urotoxische Einheit, die Menge Urotoxie, welche 1 Kilo Mensch in 24 Stunden produziert, der urotoxische Koeffizient genannt. Als Mittelwert der urotoxischen Einheit des Menschenharns für Kaninchen berechnete Bouchard ca. 50 ccm, bei einem Gewicht von 60 Kilo also den urotoxischen Koeffizienten = 0,4. Bouchard überträgt diesen Befund auf die Wirkung des menschlichen Harns auf den Menschen selbst und nimmt daher an, dass ein Mensch in 2—3 Tagen Gift genug hervorbringe, um sich zu töten. Die Erscheinungen, die Bouchard durch die Giftwirkung an Tieren erzielte, waren Myosis, Vermehrung der Atmungsfrequenz, Herabsetzung der Atmungsgrösse, Beschleunigung der Herzaktion, Zunahme der Harnsekretion, Verminderung der Lid- und Kornealreflexe, Apathie, Somnolenz, Koma, durch Konvulsionen unterbrochen, Exophthalmus, Hypothermie (bis um 7°), plötzlicher Tod oder nach Nachlass der Einspritzung Erholung mit nachfolgender Polyurie. Eine Isolierung der vermuteten Stoffe hat Bouchard nur sehr mangelhaft versucht, nur durch ihr verschiedenes Verhalten gegenüber Tierkohle, Alkohol und Mineralsalzen hat er sie unterschieden, glaubt jedoch auf diese Weise ausser den giftigen Kalisalzen im ganzen sieben verschieden physiologisch

wirksame, organische Substanzen annehmen zu können (eine davon ist der Harnstoff, Kreatinin ist nicht dabei), die unter der Wirkung verschiedener Umstände auf ihre Produktion (Tages-, Nachtzeit, Nahrung, Ruhe und Bewegung) sich bilden, gegenseitig beeinflussen, verstärken und herabsetzen können. — Weitere Untersuchungen ergaben ihm, dass der Urin urämischer Patienten weniger toxisch als der normale sei; dies veranlasste ihn, die Urämie als eine Vergiftung durch alle Harngifte anzusehen, die normalerweise in den Organismus eingeführt oder in ihm gebildet, durch die Insufficienz der Nieren zurückgehalten werden. Die Stoffe müssten aus dem Blut stammen, das sie aus den Geweben herausspült, zum Teil seien es Zellschlacken, zum Teil normale Sekretionsprodukte der Verdauungsdrüsen, zum Teil schliesslich Prodykte der Nahrung und der Darmfäulnis; durch Beeinflussung der Diät lasse sich daher auch die Giftigkeit verändern. Die Variabilität der Symptome bei der Urämie erkläre sich aus der verschiedenen Durchlässigkeit der noch sekretionsfähigen Teile der erkrankten Niere für die verschiedenen Stoffe. — Diese Untersuchungen haben nun eine grosse Reihe höher oder geringer wertiger Arbeiten hervorgerufen, die mit dem urotoxischen Koeffizienten wie mit einer absolut sicheren Einheit rechnen. Sie ergänzten die Befunde Bouchards bei normalen und pathologischen Harnen. Einiges Interesse für uns haben die von Tarnier und Chambrelent (62), die sich mit dem Verhalten bei puerperaler Eklampsie beschäftigen und Wechselbeziehungen zwischen der Toxizität des Serums und Harns im Sinne einer Toxinüberladung des Blutes bei Eklamptischen feststellen zu können glaubten; Laulanier und Chambrelent (37) fanden zudem während der Gravidität die Harntoxizität überhaupt geringer wie normal und schlossen daraus eine Überschwemmung des schwangeren Organismus mit Toxinen, wohingegen Blanc (7) die Differenzen für zu gering ansieht, um sie ätiologisch für die Eklampsie verwerten zu können. Auch bei Epileptikern ist vor und nach den Anfällen die Harngiftigkeit geprüft worden [Denny et Chouppe, Feré, Voisin (15)] und vor und während des Anfalls „Hypotoxie", nach demselben „Hypertoxie", bei manchen Epileptikern auch dauernde Hypotoxie in den anfallsfreien Zeiten wahrgenommen worden. — Ohne den allgemeinen Wert der Arbeiten Bouchards und seiner Schüler für die Pathologie der Autointoxikationen in Frage stellen zu wollen, scheint uns doch die Ausbeute gerade für die Urämie, von der sie ihren Ausgang genommen, im ganzen sehr gering. Denn der von ihm experimentell hervorgerufene Symptomenkomplex ist einmal eben so gross, dass er natürlich auch Züge der klinischen Urämie enthalten muss; aber würde er selbst sich enger an den Rahmen der beim Menschen in ganz typischer Weise sich abspielenden Zeichen halten, so würde die Form seines experimentellen Eingriffs das Zustandekommen der Erscheinungen dem Verständ-

nis auch nicht näher rücken, als es die früheren Untersuchungen mit einem oder dem andern Harnteil gethan haben. Als interessante und einer späteren Verwertung zugängliche Thatsache bleibt nur übrig, dass der Harn des gesunden Menschen für gewisse Tiere giftig ist und dass bei Urämie diese Giftigkeit sich vermindert. Welchen Stoffen diese Giftigkeit zuzuschreiben ist, darüber haben die französischen Forscher sich wenig zu äussern vermocht. Lépine, Aubert und Guerin (38) fanden, dass die Giftigkeit des genuinen Harns die seiner Aschenlösung um 15—20% überträfe, dass daher ungefähr der fünfte Teil der Wirkung organischen Giften zugeschrieben werden müsste. Pouchet (49) vermochte aus dem Tanninniederschlag des Harns eine sehr giftige Base, deren Menge jedoch zur Elementaranalyse nicht ausreichte, zu isolieren, Binet (6) konnte eine thermogene Substanz durch Mitreissen mit amorphen Niederschlägen aus dem Harn entfernen, die sich in Glycerin löste und durch Alkohol fällbar war. Über ihre chemische Natur giebt er jedoch sonst keinen Aufschluss. In neuester Zeit hat auch Sacaze (57) bei Prüfung der Toxizität des Aderlassblutserums und Urins urämischer Patienten gefunden, dass die giftigen Stoffe zum grössten Teil beim Filtrieren durch Tierkohle zurückgehalten werden, daher den Farbstoffen oder Ptomainen zuzuschreiben seien. Der Ätherextrakt des Kohlenrückstandes erwies sich sehr toxisch, dagegen die nach Griffiths (26) und Luff (42) (s. u.) zu isolieren versuchten „Ptomaine" als ungiftig (die Angaben über die Vornahme dieses Verfahrens sind sehr dürftig). Es handelte sich aber in dem Falle um Urämie bei einem Typhus, der durch Erysipel kompliziert war, daher kann dem Befund keine allgemeine Deutung zugeschrieben werden. — Von deutschen Forschern hat schon im Jahre 1883 Schiffer (58) sein Interesse dem Studium der Harngiftigkeit zugewendet, dessen Versuche im Sinne der oben citierten Lépineschen ausfielen und die Überlegenheit der Toxizität des genuinen Harnes gegenüber seiner Aschenlösung erwiesen. Stadthagen (60), der nach Schiffers Tode seine Versuche wieder aufnahm, vermochte jedoch durch genaue Analyse keine neuen giftigen Verbindunge weder aus der Reihe der Basen noch aus derjenigen der Toxalbumine nach den Methoden von Stas-Otto bezw. Brieger herzustellen. Die grössere Giftigkeit des genuinen normalen Harns gegenüber seiner Aschenlösung erklärt er im Sinne Voits (s. o.) durch die Überschwemmung mit den normalen Harnbestandteilen, Gewebs- und Nahrungsschlacken, welche die osmotischen Vorgänge zwischen Ernährungsflüssigkeit und Zellen behindern und die Gewebe wie die Asche das Feuer ersticken. In neuester Zeit haben Griffiths und Luff mit neuen Methoden aus pathologischen Harnen Ptomaine zu kristallisieren vermocht, derselben bediente sich auch Albu (1) und wies damit im Harn von Kranken besonders nach Infektionskrankheiten alkaloid-ähnliche Stoffe nach, die sich bei

Gesunden nicht vorfanden. Dasselbe gelang auch Ewald und Jacobsohn (18). Als ein für die Urämie interessantes Faktum sei von diesen Untersuchungen hier erwähnt, dass in einem Falle von Tetanie (mit Autopsie), der sich als Autointoxikation vom Darm aus erwies, von Ewald und Jacobsohn sowohl, wie später von Albu der direkte Nachweis eines ptomainartigen Körpers gelang. Ebenso interessant ist übrigens eine Beobachtung von Goldflam (25), welche auf die Beziehungen zwischen im Harn befindlichen toxischen Substanzen und klinisch beobachteten nervösen Herderscheinungen ein Licht wirft. Goldflam fand bei einem merkwürdigen Falle chronisch bestehender und anfallsweise auftretender spinaler Paralyse bei sehr sorgfältiger Prüfung des Harns nach Bouchardscher Methode in anfallsfreien und Anfallszeiten eine ganz erhebliche Zunahme der Giftigkeit des Harns während der Anfälle. Hierbei liessen sich unter den toxischen nervösen Erscheinungen der vergifteten Tiere solche wahrnehmen, welche mit den klinisch beobachteten direkt übereinstimmten; die Vergleiche zwischen Aschenlösung und Harn sprachen zu Gunsten eines organischen Giftes. Leider ist eine genauere chemische Analyse nicht gemacht worden.

Es scheint daher, dass das Studium der Harngiftigkeit für die Erklärung der Urämie doch einige Perspektiven eröffnet. Einen neuen Gedanken brachte Lépine (39) in diese Richtung. Er führte in den freigelegten Ureter eines Hundes sterilisierte schwache Sodalösung, welche den Abfluss des Harns hinderte, und so „vor ihrem Eintritt ins Blut die Niere abspülte und sich mit ihrem Gewebssaft mischte." Diese Versuche riefen Hyperthermie bis 42° und Tod unter beginnender exspiratorischer Dyspnoe hervor. Dasselbe erzielte er durch Injektion eines filtrierten und sterilisierten Nierenextraktes. Er nimmt an, dass es sich daher hier nicht um Retention von Harnstoffen, sondern im Gegensatz zur Urämie um die Resorption eines giftigen „suc interstitilel" der Niere handele. Der gleiche Gedanke, dass sich bei der Niere neben der Harnproduktion durch die Zellthätigkeit eine „innere Sekretion" vollziehe, gab den Anstoss zu einer Reihe von Arbeiten, die allerdings nach dem entgegengesetzten Ziel strebten, nämlich gerade die Urämie hieraus im Sinne der Cachexia strumipriva und des Pancreasdiabetes zu erklären. — Brown-Séquard (10), der Begründer des Organtherapie, hat im Verein mit d'Arsonval die Behauptung aufgestellt, dass nicht nur die Blutdrüsen, sondern auch die Ausführungsdrüsen eine solche Sekretion lieferten, wie sie ja vom Pankreas durch die Existenz des Pancreasdiabetes bewiesen sei. Was die Niere anbelangt, so ergeben seine und d'Arsonvals Versuche, dass doppelseitig nephrotomierte Kaninchen und Meerschweinchen nach Einspritzung eines Nierenextraktes „Nephrine" den Eingriff länger überlebten, als ohne diese

behandelte Tiere. Für das Zustandekommen der Urämie genüge daher nicht die unzureichende Entfernung gewisser Harnsubstanzen, sondern es ist nötig 1. die Unzulänglichkeit oder Abwesenheit gewisser vom normalen Nierengewebe auf das Blut ausgeübter chemischer Einwirkungen, 2. das Vorhandensein von krankhaften chemischen Veränderungen des Blutes, welche durch den Ausfall der innern Nierensekretion entstehen, 3. die Beschaffenheit der Niere selbst. E. Meyer (44) versuchte nun der Frage dadurch näher zu kommen, dass er die Wirkung des Ausfalls der Nierenfunktion und deren angemessenen Ersatz an einem einzigen graphisch studierbaren Symptom verfolgte, nämlich in dem Cheyne-Stoke'schen Atemtypus, den Hunde nach Nephrotomie darzubieten pflegen. Sobald diese Atmungsveränderung eingetreten war und sich graphisch deutlich — unter Vermeidung aller Fehlerquellen — markierte, spritzte er zunächst Nierensaft ein und vermochte dadurch den normalen regelmässigen Atmungstypus wieder herzustellen. Würde nun die fragliche „modifizierende Substanz“ wirklich von den Nieren für das Blut geliefert, so musste sie sich überhaupt im arteriellen Körperblut, am deutlichsten aber im Nierenvenenblut vorfinden. Und in der That gelang es hier nach Injektion solchen defibrinierten Blutes, am besten mit venösem Nierenblut, die Regelmässigkeit der Atmung wieder herzustellen. Die beigefügten Zeichnungen bestätigen seine Angaben. — Brown-Séquard (11) hat in einer weiteren Arbeit die klinische Seite der Frage erörtert; er macht mit Recht auf die zahlreichen Fälle langdauernder Anurieen aufmerksam, die ohne jedes urämische Symptom, bei völligem Wohlbefinden des Patienten verlaufen können Er fügt eine genaue reichhaltige Zusammenstellung solcher gut beobachteter Fälle bei, in denen die Anurie sich in einer Dauer von 8—28 (!) Tagen (Fall von Whiteland, Lancet 1877) bewegt. — Diese Fälle lassen es unmöglich erscheinen, dass die Retention experimenteller Harnbestandteile als Ursache der Urämie anzusehen sei. Nach seiner Anschauung liegen bei der Erkrankung der Niere drei Möglichkeiten vor: 1. Störung sowohl der inneren wie der äusseren Sekretion — schwere Texturerkrankungen, experimentelle doppelseitige Nephrotomie: Urämie; 2. alleinige Störung der inneren Sekretion - Fälle von Urämie trotz vorhandener Harnsekretion; 3. alleinige Störung der äusseren Sekretion — Fälle von Oligurie und Anurie ohne Urämie. Erst wenn die Nierensubstanz soweit vernichtet ist, dass gar keine innere Sekretion mehr stattfinden kann, kommt es zur Urämie, genügt doch auch bei Exstirpation der Blutdrüsen die Zurückhaltung eines kleinen wohlerhaltenen Stückes des fraglichen Organes, um die Giftwirkung der Exstirpation zu verhindern. — Eine Nachprüfung hahen die Versuche erst durch eine Arbeit von Vanni und Manzini (65) erfahren. Sie vergleichen die Resultate der Eingriffe nach doppelseitiger Ureterenligatur und Nephro-

tomie, ohne jedoch wirklich wesentliche Differenzen zwischen beiden Operationen zu konstatieren, dagegen schien auch in ihren Versuchen das Leben der der Nieren beraubten Tiere sich durch Einspritzung wässrigen Nierenextraktes zu verlängern.

Man wird diesen spärlichen unzulänglichen Versuche und ihrer Auslegung, die übrigens bereits bei einigen französischen Klinikern enthusiastischen Anklang hervorgerufen und zu therapeutischen Versuchen geführt haben, natürlich mit grossem Zweifel und Zurückhaltung begegnen müssen, besonders, da das „grundlegende" Experiment von Brown-Séquard und d'Arsonval, sowie auch das der letztgenannten italienischen Autoren von sehr fragwürdigem Erfolge ist, wohingegen allerdings das Meyersche zu denken giebt. Trotzdem wäre es meines Erachtens nach wohl verfehlt, das Kind mit dem Bade auszuschütten und die Möglichkeit der von Brown-Séquard und seinen Anhängern vermuteten Vorgänge a limine abzuweisen. Auch von anderer Seite ist an eine derartige Möglichkeit schon andeutungsweise gedacht worden (v. Limbeck) (41a). Die Wirksamkeit des Nierenparenchyms bei der Synthese der Hippursäure legt nahe, dass die Niere ausser der sekretorischen auch noch andere aktive Thätigkeit entfalten kann. — Auch möchte ich hier auf die neuen Untersuchungen L. Liebermanns (40) hinweisen, der im Nierengewebe einen nukleïnähnlichen sauer reagierenden Körper Lecithalbumin vorfand. Dieser Substanz kommt die Eigenschaft zu, gewisse alkalisch reagierende Salze, wie phosphorsaures Natron so zu zersetzen, dass eine Lösung des Salzes durch eine Schichte der Substanz filtriert, ein sauer reagierendes Filtrat giebt. Serum und defibriniertes Blut von Rindern, über Lecithalbumin vorsichtig filtriert, ergab eine saure, dem Pflanzenfresserharn ähnliche Flüssigkeit im Filtrat. Wir haben demnach von der Chemie noch weitere Aufschlüsse über die Natur des Nierenparenchyms zu erwarten, die möglicherweise auch einiges Licht über den von die genannten französischen Forschern vermuteten Beziehungen bringen können.

Überblicken wir im Zusammenhang das Ergebnis der bisherigen Zusammenstellung, so müssen wir gestehen, dass trotz mannigfacher interessanter Ermittelungen von all den Hypothesen keine einzige unser Kausalbedürfnis zu befriedigen imstande ist. Jede von ihnen enthält wohl richtige Gedanken, welche Anregungen und Ausgangspunkte für spätere Forschungen geben wird, aber alle sind zu leicht gezimmert, der thatsächliche Unterbau ist viel zu schwach. Vor allem muss befremden, dass fast alle Bearbeiter sich bereit fanden, Hypothesen aufzustellen, ohne die Analyse des Vorgangs, soweit es sich um die Feststellung der pathologisch-anatomischen und pathologisch-physiologischen Vorgänge handelt, erschöpft zu haben. Unter den genannten Arbeiten befinden sich ja allerdings einige, welche nach

diesem Ziel streben und daher sich auch als nutzbringend erwiesen haben. Aber erst in letzter Zeit ist in dieser Hinsicht mehr gethan worden. Es bleibt uns daher noch übrig, über eine Anzahl Untersuchungen zu berichten, welche in rein induktiver Weise sich mit der Analyse der fraglichen Verhältnisse befassen und mit der Aufdeckung und genauer Registrierung wichtiger Thatsachen begnügen, ohne sie von vornherein in den Dienst einer vorgefassten Theorie zu stellen. Hierher gehören zunächst die Stoffwechseluntersuchungen an Nierenkranken überhaupt, ohne deren genaue Kenntnis eine richtige Würdigung der dem urämischen Bilde zu Grunde liegenden Kenntnisse gar nicht denkbar erscheint. Diese beziehen sich hauptsächlich auf N-Stoffwechsel, der bei sorgfältiger Analyse der Nahrungseinfuhr in längeren Untersuchungsreihen hauptsächlich von v. Noorden (15) in Gemeinschaft mit Ritter untersucht worden ist, nachdem vorher schon Fleischer (s. o.) über die Harnstoffausscheidungsbedingungen und Prior (46) über den Einfluss der Nahrung auf die Albuminurie bemerkenswerte Thatsachen festgestellt hatten. Ihm schlossen sich die Untersuchungen von Mann, Kornblum, P. Müller und Hirschfeld (46) an. v. Noorden (46) fasst in seinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels die bisherigen Forschungsergebnisse dahin zusammen, dass für das Verhältnis von Nahrungseinfuhr zur N-Ausscheidung drei Möglichkeiten vorlägen. 1. Ein Parallelismus zwischen N-Ein- und Ausfuhr. 2. Verminderung der N-Ausfuhr gegen die Einfuhr — d. h. (bei Ausschluss des Eiweissansatzes) entweder Retention von N im Körper oder vikariierende Ausscheidung durch andere Organe. 3. Die N-Ausfuhr übertrifft die Einfuhr, d. h. „bei wachsender Durchgängigkeit der Niere können angehäufte Zerfallsprodukte in breitem Strome entfernt werden.“ Die verschiedenen Arten der Nephritis gewähren also dem Austritt der stickstoffhaltigen Ausfuhrproduktion im Einzelfall die mannigfachsten Bedingungen. Speziell für die Schrumpfniere wies v. Noorden und Ritter nach, dass periodenweise schlechte und gute, ja vortreffliche Elimination sich ablösen können, ohne dass das Allgemeinbefinden einen Fingerzeig dafür gäbe. So konnte er die Untersuchungen früherer Forscher bestätigen, dass grosse N-Retention vorkommen kann, ohne dass irgend ein nervöses oder sonstiges Symptom von Urämie die Aufstapelung der Ausfuhrprodukte im Körper verriete; dann gingen diese Perioden der Zurückhaltung von Stickstoff ganz schroff in solche guter N-Elimination über. „Das Unberechenbare, fast bizarre der N-Elimination drückt dem Stoffwechsel der Nierenkranken gerade den bezeichnenden Stempel auf!“

Der Stoffwechsel der Salze und der Extraktivstoffe ist bisher nur in so vereinzelten Untersuchungsreihen bestimmt worden, dass eine Wiedergabe dieser Resultate mir noch verfrüht erschiene, zum Teil sind diese

Beobachtungen auch schon eingangs erwähnt. Jedenfalls bietet der Harn der Nephritiker, besonders der an chronischer Urämie Leidender noch Angriffspunkte genug zu stoffwechselanalytischen Untersuchungen.

Auch über die Chemie des Blutes sind einige wissenswerte Thatsachen eruiert worden. v. Jaksch (33) fand die Alkalinität desselben bei Nephritikern im allgemeinen normal, de Renzi (51) höher als normal, bei Urämie bestimmte v. Jaksch (33), ebenso Peiper (48) und W. Rumpf (56) sehr geringe Werte. Noch stärkere Abnahme der Alkalescenz sah v. Limbeck (41 b) in einem Falle, dagegen gab die Blutanalyse der künstlich urämisch gemachten Tiere keine Veränderung der Reaktion nach dieser Seite. Während daher v. Jaksch nicht ansteht, der verminderten Blutalkalescenz eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen des Krankheitsbildes, wenn auch nicht das allein bestimmende Moment zuzuschreiben und das Krankheitsbild den Säurevergiftungen anzureihen, hält v. Limbeck (41 a) es nur für eine Begleiterscheinung ohne wesentliche Bedeutung. Letzterer hat übrigens bei seinen gleich weiter unten zu besprechenden Versuchen auch geprüft, ob sich als Anzeichen einer Aufstapelung von anorganischen Salzen eine Steigerung der sog. Isotomie des Blutes nachweisen lasse. Er fand jedoch die Werte sowohl bei diesen, als auch in einem klinischen Falle normal, so dass an eine Anhäufung von Chloriden oder sich ähnlich gegen das Blutstroma verhaltenden Salzen nicht die Rede sein konnte. Die Phosphate untersuchte er besonders und bemerkte bald Vermehrung, bald Verminderung, also durchaus kein regelmässiges Verhalten. Ebenso führte er den Nachweis, dass der Kaligehalt des Blutes durch die experimentelle Harnretention nicht zunähme; erst nach dem Tode tritt auf Kosten des aus der Muskulatur geschwundenen Salzes eine Vermehrung des Blutkali auf

v. Limbeck (41 a) betont den richtigen Gesichtspunkt, dass dem Versuche experimentell zu erzeugender Urämie durch Einführung gewisser Stoffe ein genaues Studium des beim Tier durch Nephrotomie oder Ureterenligatur zu Stande gebrachten Symptomenbildes vorangehen müsse und hat daher diese Aufgabe zu erfüllen gesucht. Er kam dabei zu dem Resultat, dass die centrale Narkose das Bild beherrsche; dieselbe tritt zuerst in Form von Stumpfheit und Schläfrigkeit auf, führt dann zu mangelhafter Beherrschung der koordinierten Bewegungen, zu Koma, endlich zum Stillstand der Respiration. Vor dem durch Lähmung des Atmungscentrums erfolgten Tod findet in der Regel eine Beeinflussung der Vasomotoren und des Vaguscentrums, in einzelnen Fällen auch der automatischen Herzganglien statt, welche fast konstant durch eine vorübergehende Vagusreizung ausgezeichnet ist. v. Limbeck steht nicht an — auch unter Berücksichtigung dieses letzteren, bei narkotischen Vergiftungen oft genug

beobachteten passageren Reizsymptoms — das urämische Vergiftungsbild in allen seinen Einzelheiten mit der Wirkung eines narkotischen Giftes zu vergleichen und den von anderen Forschern durch Injektionen etc. hervorgerufenen Konvulsionen jede wesentliche Bedeutung abzusprechen. — Die Limbecksche Arbeit zeigt jedenfalls, wie willkürlich es ist, die Tierexperimente ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen und raubt daher auch den Landoisschen Versuchen einen grossen Teil ihrer Bedeutung.

Von klinischer Seite ist eine subtilere Analyse der einzelnen Krankheitszeichen in den letzten Jahren so gut wie gar nicht erfolgt, die Beschreibungen derselben enthalten auch in den neuesten Auflagen der bekannten Lehrbücher keine andere Schilderung und Vertiefung des Symptomenbildes als sie im wesentlichen sich schon in den früheren klassischen Darstellungen von Bright, Bartels, Wagner und Rosenstein sich findet. Nur vereinzelte Angaben rücken manche Thatsache in helleres Licht. So möchte ich hier z. B. der von Riegel (52) entdeckten Thatsache gedenken, dass sich bei akuter Scharlachnephritis synchron mit dem ersten Auftreten der Albuminurie noch vor dem Vorhandensein einer Herzhypertrophie erhöhte Pulsspannung und Pulsverlangsamung ausbildet, ein Umstand, der sicher auf eine toxische Einwirkung zurückzuführen ist. Von den französischen Autoren (14) ist in letzter Zeit dem Verhalten der Temperatur bei Urämie ein besonderes Interesse zugewendet worden. Merkwürdigerweise zeigen sich sowohl bei Koma als bei Konvulsionen Temperaturherabsetzungen sowie Temperaturerhöhungen in hohen Graden, die in integrierenden Zusammenhang mit der Urämie gebracht werden müssen und daher sich nicht allein durch Abkühlung (Koma) bezw. auf Grund der eventuell vorhandenen Konvulsionen gesteigerten Wärme gedeihen, sondern als direkte Beeinflussung des Wärmecentrums nur deuten lassen. Berichte über centrale Herderscheinungen, Lähmungen wie Reizungen, liegen eine ganze Anzahl vor, besonders über rein urämische Hemiplegieen [vgl. Boinet (8)] sowie über Krämpfe vom Charakter der Jacksonschen Epilepsie [Dunin (16)]. Ebenso verdient eine Arbeit von M. Rothmann (55) über die urämische Amaurose Erwähnung. An der Hand eines Falles, der zuerst plötzlich eintretende Erblindung des einen Auges mit aufgehobener Pupillarreaktion, und ausserdem später eine periodisch wiederkehrende Erblindung des anderen darbot, sucht der Verf. die Unabhängigkeit der Optikuskompression für das Zustandekommen der Pupillarreaktion darzuthun und die Entstehung dieser Amaurose auf Grund eines flüchtigen Ödems der Optikusscheide wahrscheinlich zu machen.

Einige Verwunderung muss schliesslich erregen, dass die pathologisch anatomischen Veränderungen an den Nieren urämisch Verstorbener so gut

wie gar keine erneute Bearbeitung gefunden haben. Während diese Verhältnisse an den Nieren und anderen Organen bei der Puerperaleklampsie durch eine grössere Anzahl Untersuchungen, die bereits an einer anderen Stelle dieses Werks besprochen sind[1]), jetzt völlig klargestellt zu sein scheinen. Es ist mir nur gelungen, im ganzen zwei Arbeiten ausfindig zu machen, die sich mit der Frage beschäftigen, ob der Befund an den Nieren urämisch verstorbener Nephritiker sich von dem anderer unterscheidet. Die eine von Hlava und Thomayr (29) stammt aus dem Jahr 1882 und hat 22 Fälle von Nephritis zur Grundlage, die zum Teil unter Urämie, zum Teil an andern Todesursachen zu Grunde gegangen sind. Es zeigte sich nun, dass weder die Harnkanälchenepithelien noch die Glomeruli Veränderungen aufwiesen, die zu den bestandenen urämischen Zeichen in Parallelismus gestanden hätten. Dagegen waren die urämischen Fälle fast alle von kleinzelligen Infiltrationen begleitet, die mehr oder weniger massenhaft, zumeist ganz frisch sich in der Nachbarschaft der Malpighischen Knäuel etabliert hatten, vorzüglich an der Stelle, wo das Vas afferens und efferens die Müllersche Kapsel durchdringt, ferner an den aus den Blutgefässboden entspringenden interlobulären Arterien und schliesslich in der Umgebung anderer Rindengefässe. Die Verfasser bringen demgemäss die Erscheinungen mit einer Kompression der zuführenden Gefässe und einer Behinderung der Wasserfiltration zusammen. — Die andere Arbeit stammt von Rénaut (50) aus dem Jahr 1890. Dieser stellte an den von ihm untersuchten Fällen fest, dass die Urämie in keinem Zusammenhang mit der Ausbreitung der Nierenläsion stünde. Er fand bei diesen, von denen er einen typischen mitteilt, enorme Blutüberfüllung der Nieren, dunkelblaue Schnittfläche, auf der sich Mark und Rinde nicht unterscheiden liess, die Kapsel überall von der Rinde gelöst, die interlobulären Bindegewebsspalten erweitert. Die mikroskopische Prüfung der Rinde ergab nur wenig geschädigte Glomerulussysteme, 95 % aller Glomeruli waren intakt. Nach seiner Ansicht handelt es sich um ein auf bulbocerebralem Wege zustande gekommenes Ödem der Nierenrinde, dass er mit der Urtikariaquaddel vergleicht. Entlang den Markstreifen und um die Glomeruli herum an der Umgebung der Vasa efferentia findet eine lebhafte Transudation statt, welche die Vasa efferentia verschliesst und so die Sekretion zum Stocken bringt. Schliesslich seien hier noch die pathologisch-anatomischen Arbeiten von J. Fischer (21), der das Verhalten des Darms bei Urämie, von Barié (4), der eine Stomatitis uraemica beschreibt, sowie von Banti (3) und Beco (5) über urämische Perikarditis erwähnt. Die erwähnten Publikationen, von denen die Fischersche sich durch sehr

[1]) O. Lubarsch, Die Puerperaleklampsie, I. S. 113 ff.

sorgfältige und detaillierte Untersuchungen auszeichnet, zeigen, dass die Urämie Zustände in den Organen schafft, oder besser gesagt mit solchen einhergeht, die an sich nichts Spezifisches haben, aber zu katarrhalischen und entzündlichen Veränderungen disponieren. Beco glaubt auf Grund eines Falles der urämischen Perikarditis die Thätigkeit der Bact. coli commune hierbei nicht ausschliessen zu können.

Alle die zuletzt besprochenen Untersuchungsresultate, die unter sich keine zusammenhängende Erklärung gestatten, sind meiner Ansicht nach vereinzelte Bausteine, die in späterer Zeit am Aufbau einer einheitlichen Auffassung werden mithelfen können. Ich habe es daher absichtlich vermieden, irgend welche weitergehende Schlussfolgerungen aus ihnen zu ziehen. Ein wirklicher Fortschritt wird sich in der lang umstrittenen Lehre von der Urämie wohl erst dann erzielen lassen, wenn Klinik, pathologische Anatomie und Chemie unsere Kenntnis von den thatsächlichen Veränderungen im Organismus derartig erweitert haben sollten, dass es dann auch nicht mehr schwer fallen kann, synthetisch experimentell durch Nachahmung der klinischen Verhältnisse der Lösung der Frage näher zu kommen. Bei dem heutigen Stand der Kenntnisse scheint aber dieser Weg noch eher vom Ziele ab, als zu ihm hinzuführen.

2.

Fieber.

Von

Fr. Kraus, Graz.

Einleitung.

Litteratur.

1. Wunderlich, C. A., Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten. Leipzig 1870.
2. Liebermeister, C., Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875.
3. Naunyn, B., Archiv für exp. Pathologie. Bd. 18.
4. Rabe, A., Die modernen Fiebertheorieen. Berlin 1894.
5. Ughetti, G. B., Das Fieber (Deutsch: Dr. R. Teuscher). Jena 1895.
6. Volkmann und Genzmer, Volkmanns Vorträge. Nr. 21.
7. Murri, A., Febbre ed antipiresi, Resveonto. I[0]. Congresso medico di Roma 1888.
8. Herz, M., Untersuchungen über Wärme und Fieber. Wien 1893.

Wer auf den lebhaften Meinungskampf zurückblickt, der bis zum Ende der Siebziger Jahre um die Fieberprobleme wogte, und die augenblicklich auf diesem Forschungsfelde herrschende Ruhe zum Massstabe wählte, könnte zum Glauben verführt werden, dass entweder alle einschlägigen Fragen zum endgiltigen Abschluss gebracht sind, oder dass doch heute für die Fieberlehre wenig mehr geleistet wird.

Der unbefangene Vergleich der jüngsten mit jener so wenig hinter uns liegenden Periode fällt aber kaum zum Nachteil der letztern aus.

Eine exakte Definition des Fiebers und die Aufstellung einer abgeschlossenen Fiebertheorie erscheint allerdings auch heute unmöglich. Nach der gegenwärtig noch vorherrschenden Auffassung gilt jede aus einem innern Grunde resultierende krankhafte Temperaturerhöhung als „fieberhaft". Aber nur mehr aus rein diagnostischen

Rücksichten, weil sie nicht so leicht gleich exakter Messung zugänglich sind, werden die zahlreichen, meist daneben zu beobachtenden anderweitigen Symptome, welche sich auf Stoffwechsel, Nervensystem, Cirkulations- und Respirationsapparat, auf den Digestionstrakt und die Se- und Exkretionsorgane beziehen, gegenüber der genauen Registrierung der Körperwärme und des Temperaturverlaufes in zweite Linie gestellt. Die Begriffe „Hyperthermie“ und „Fieber“ decken sich nicht mehr völlig. In diesem symptomatischen Sinne, als konstitutionelle Phänomeneinheit wurde die Definition des Fiebers durch J. Müller, Henle und Wunderlich vollendet.

Wohl als dauernd beseitigt darf man die bis vor kurzem allgemein geltende Liebermeistersche Doktrin ansehen, welche die meisten Erscheinungen des febrilen Symptomenkomplexes auf einen und denselben Erklärungsgrund, die Überhitzung, zurückführt und daran deren prognostische Bedeutung misst. Der Hyperthermie pathogenetisch unmittelbar angegliedert bleibt nurmehr die gesteigerte Pulsfrequenz und die Wärmedyspnoe. Die übrigen Fiebersymptome stellen in der grossen Überzahl der Fälle, in denen uns das Fieber am Krankenbett gegenübertritt, gleichwertige Äusserungen der Infekte, d. h. der Dauerzustände dar, in welche der tierische Organismus durch die Infektion versetzt wird. und der Wahrnehmung sämtlicher biologischer Faktoren im Infekte muss gegenwärtig unser vollstes Interesse gleichmässig zugewendet sein. Es handelt sich darum, mit allen Mitteln der pathologischen Forschung den Mechanismus sämtlicher Konsequenzen der Infektion festzustellen, wie sich dieselben darstellen als Abweichungen des Stoffwechsels, als Funktionsstörungen des Nervensystems (insbesondere des vasomotorischen Apparates), als Abnormitäten in den Sekretionen, als Albuminurie, Nukleoalbuminurie, sowie ferner in bestimmten anatomischen Primärlokalisationen (Digestionstrakt, Respirationsapparat, seröse Membranen) als Kongestionen, Entzündungen, Nekrosen, Ödeme, Hämorrhagieen u. s. w. An der Hand einer solchen allgemein pathologischen Auffassung steuern wir vielleicht der theilweisen Auseinandergliederung des Fieberbegriffes zu Gunsten der Begriffsformen der spezifischen Einzelinfekte entgegen. Das trotz der spezifisch-heterogenen Natur der äusseren Krankheitsursachen im Decursus der Infekte gemeinsame konstitutionelle Symptomenbild verbleibt aber Objekt der Fieberlehre. Zahlreich sind neben solchen allgemein pathologischen die unmittelbar der gröberen und feineren klinischen Wahrnehmung entnommenen Gründe, welche uns zwingen, die Überhitzung des Körpers als Kardinalsymptom des Fiebers im Liebermeisterschen Sinne und als ausschliesslichen Massstab der Gefahr fallen zu lassen. Der Grad der Hyperthermie entspricht nämlich durchaus nicht

immer und fast nie genau der Intensität der Infektion. Dies gilt insbesondere für gewisse Infekte (z. B. die Febris recurrens). Dass gerade in den raschesten und schwersten verlaufenden Fällen von Sepsis die Temperatursteigerung gelegentlich ganz fehlt, dass in einzelnen Typhusepidemieen gerade die Fälle mit beinahe fieberlosem Decursus als höchst gefährlich sich herausstellen, sind ebenso banale klinische Thatsachen. Ganz bestimmt darf man ferner sagen, dass zwischen der Temperaturhöhe und der Art und dem Grade der sonstigen Manifestationen des Infektes weder im ganzen, noch in Hinsicht auf die Einzelsymptome ein strenger Parallelismus zu bestehen braucht. So hängt die Intensität der Steigerung der Eiweisszersetzung in den Infektionsfiebern viel mehr von der Nahrung, dem Ernährungszustande und der besonderen Natur des Einzelinfektes als vom Grade der Überhitzung ab, die Vermehrung der N-Ausscheidung scheint nicht einmal für alle Infektionskrankheiten ausgesprochen zu gelten, sie stellt sich durchaus nicht erst mit Beginn der Temperatursteigerung ein und überdauert die letztere auch mehr oder weniger beträchtlich. Auch der Grad der infektiösen Säureintoxikation lässt erfahrungsgemäss durchaus keine direkte Abhängigkeit von der Höhe und dem zeitlichen Ablauf der Fiebertemperatur feststellen: die nach dem CO_2-Gehalt des Blutes zu schätzende Säurevergiftung gestattet im Gegenteil die Intensität der Infektion bestimmter zu messen als die Thermometrie. Bei künstlicher und natürlicher Entfieberung dauert die Säureintoxikation noch fort; Ref. hat bei selbst vorgeschrittener Rekonvalescenz noch die Oxybuttersäure im Harn getroffen. Die infektiöse Leukocytose hängt gleichfalls nur scheinbar mit dem Temperaturverlaufe zusammen. Die in den meisten fieberhaften Prozessen nachweisliche Verminderung der oxyphilen Leukocyten schwindet nach Aufhören des Fiebers nicht sofort, sie bleibt mehr oder weniger zurück. Selbst die kritischen Exkretionen können dem Absinken der Temperatur erst folgen.

Es kann nicht verschwiegen werden, dass jenseits der im Vordergrunde stehenden Gruppe der „Infektionsfieber“ ein Rest von Pyrexieen bleibt, für welche Beziehungen zur Infektion zu fehlen scheinen. Die Hyperthermien bei gewissen Koliken, beim Katheterismus u. dgl. wird man allerdings als rein vasomotorische Phänomene von kurzer Dauer zweckmässig in andere pathologische Gebiete verlegen. Auf das „aseptische Eieber“ Volkmanns, auf die Pyrexie bei schweren Anämieen, bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, bei Urämie u. s. w. wird man aber doch wohl den Fieberbegriff anwenden müssen. Keinesfalls sind wir jedoch deshalb zur Aufstellung zweier prinzipiell differenter Fiebertypen mit einer von aussen kommenden infektiösen und einer im Innern des Körpers entspringenden Ursache (Febris mixta, complicata und Febris simplex) genötigt, oder zum

Leugnen der chemischen Theorie der Pyretogenese berechtigt. Das verbindende pathologische Glied bleibt die Intoxikation. Bei den Infektionsfiebern rekurrieren wir auf die Wirkung der im kranken Körper als Nährboden erzeugten Bakteriengifte. Untrennbar davon scheint übrigens die begleitende Autointoxikation mit den chemischen Trümmern der Gewebe des infizierten Organismus. Dass ausserhalb der Gruppe der Bakteriengifte auch Stoffe nicht bakteriellen Ursprungs, welche im Körper entstehen oder von aussen eingeführt werden, und sonst vergleichbare toxische Wirkung besitzen, gleichfalls Hyperthermie und selbst Fieber hervorrufen können, ist a priori nicht anzuzweifeln.

Wenngleich der febrile Symptomenkomplex den ätiologisch verschiedenen Infekten gemeinsam zukommt und auch sonst klinisch sich relativ einförmig darstellt, muss gegenwärtig doch die Frage nach der Einheit oder Vielfältigkeit dieses in Wirklichkeit hochkomplizierten pathologischen Prozesses aufgeworfen werden. Es handelt sich hierbei darum, zu ergründen, ob die spezifisch verschiedenen Krankheitserreger immer vermöge des gleichen Mechanismus auf dieselben Elemente des infizierten Körpers einwirken, oder ob dieser Mechanismus je nach den verschiedenen äussern Krankheitsursachen variiert und nur das äusserlich symptomatische Endergebnis dasselbe bleibt. Die Frage scheint eine offene. Wahrscheinlicher a priori ist die Pluralität.

Bis in die jüngste Zeit hatte man unter der Bezeichnung „Fieber" vorwiegend Symptomenbilder vor Augen, welche dem Organismus der höheren Ordnungen des Tierreiches eigentümlich sind. Erst vor kurzem wurde ernstlich der Versuch unternommen, auch von Hyperthermie begleitete pathologische Zustände jeder Zelle überhaupt (insbesondere falls das ätiologische Moment der Infektion hinzutritt) als fieberhaft zu bezeichnen. In einer gewiss unsere vollste Beachtung verdienenden originellen Arbeit betrachtet M. Herz die Temperatur einer durch ihren Stoffwechsel Wärme entbindenden Zelle abhängig vom Temperaturoptimum ihrer Lebensthätigkeit und von der mehr oder weniger ausreichenden Wärmeisolierung gegenüber dem monde ambiant und erhärtet seine Anschauungen durch Untersuchungen an gärender Hefe. Jeder pathologische Zustand einer Zelle, welche ein Freiwerden übernormaler Wärmemenge zur Folge hat, bedeutet nun nach Herz für dieselbe ein Fieber. Durch Einführung der Infektion als ätiologisches Moment dieser Temperaturerhöhung glaubt er die Diagnose Fieber absolut sicher zu stellen. Um einen Infektionsstoff zu gewinnen, liess er mit Wasser versetzte Bäckerhefe durch Wochen faulen. Die Einverleibung einer kleinen Menge der so gewonnenen, von Bakterien wimmelnden Flüssigkeit in eine Hefe-Zuckerlösungmischung stellt sich thatsächlich als Ursache eines starken Aufschwungs der Kohlensäure-

entwickelung dar. Die gesteigerte Temperatur ist äusseren Einwirkungen gegenüber stabiler als im normalen Zustand. Auch der Einfluss von Antipyreticis wurde in speziellen Versuchen geprüft. Es fällt nun Herz allerdings nicht ein, alles, was er bei der infizierten Hefe findet, rückhaltslos auf den fiebernden Menschen zu übertragen, aber er betrachtet doch alles, „was bei den Zuständen erfahrungsgemäss als gemeinsam sich erweisen sollte", beim Säugetier nicht mehr als Wirkung eines komplizierten Organsystems, sondern als direkte Äusserung des lädierten Zellleibs. So verschiebt er den Schwerpunkt vom fieberkranken Organismus auf das fieberkranke Protoplasma. Er verpönt es also, zum Aufbau einer Fiebererklärung das „zweifelhafte Material der Nerven- und Gefässwirkungen, mit denen man erklären kann, was man will", heranzuziehen.

In der Wirklichkeit hat M. Herz auf diesem Wege nur wieder aufs neue bewiesen, dass einzellige Organismen pathologischen Zuständen unterworfen sind, welche gewisse Anologieen mit jenen des hochorganisierten und differenzierten Zellenstaates der Wirbeltiere besitzen. Abgesehen davon, dass Herz die Begriffe „Krankheit," „Entzündung," „Fieber" zusammenfliessen lassen muss, und abgesehen davon, dass er nicht mit Reinkulturen gearbeitet hat, sind seine interessanten Versuche auch deshalb nicht vollkommen einwandsfrei, weil keine Rücksicht auf die Vermehrung der Hefezellen genommen wurde, sodass man aus den Kurven keinen Schluss ausschliesslich auf die Schwankungen des Stoffwechsels in den ursprünglich gegebenen Zellen ableiten sollte.

Der folgende Bericht bezieht sich ausschliesslich auf den Mechanismus des Fiebers als Wirkung des komplizierten Organsystems der höheren Tierordnungen. Ref. scheint die Frage: Wenn ein fiebernder Organismus in seine Zellen zerfällt, was unterscheidet jede einzelne derselben von einer gleichartigen gesunden? darum nicht minder beachtenswert. Aber der Mechanismus, der aus dem Zusammenleben der Zellen im Zellenstaat resultiert, der sich auf Differenzierung und Arbeitsteilung einer riesigen Zahl von einander abhängiger Zellen gründet und nicht denkbar scheint ohne die Voraussetzung einer Centralisation der Verwaltung durch das Nervensystem: dieser Mechanismus ermöglicht es auch, dass auf pathologische Einwirkungen von aussen an dieser oder jener Stelle in (beschränkt) zweckmässiger Weise gerade dieses oder jenes Organ reagiert und zur Erhaltung des Ganzen in feiner Harmonie bestimmte Zellen, Gewebe und Organe zusammenwirken. Die Einflüsse der topographischen Verhältnisse und das konstitutionelle Moment sind sonach allerdings geeignet, beim hochorganisierten Tiere das Fieberbild zu komplizieren, aber sie gehören zu seinem Wesen.

Sowohl die thatsächliche Erforschung, als auch die theoretische Betrachtung des febrilen Symptomenkomplexes knüpft gegenwärtig hauptsächlich an folgende fünf Gruppen von für die Fieberlehre massgebenden Faktoren an: a) Die ätiologischen Momente, b) die nervösen, besonders die vasomotorischen Störungen, c) die Stoffwechselabweichungen, d) die Temperaturverhältnisse, e) das therapeutische Problem.

a) Die ätiologische Richtung in der Fieberlehre.

Litteratur.

1. Charrin, Archives de Physiologie, 1886.
2. Charrin et Ruffer, C. r. de la soc. de biologie. 1889.
3. Charrin, Toxiques et temperature. Paris 1893.
4. Roussy, Sur la pathogénie de la fiévre. Gazette des hôpitaux. 1889.
5. Krehl, L., Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. Arch. für exp. Pathol. Bd. 35.
6. Centanni, E., Untersuchungen über das Infektionsfieber. Deutsche med. Wochenschrift. 1894.
7. Buchner, H., Berlin. klin. Wochenschrift 1890 und Münch. med. Wochenschr. 1891.
8. Voges, Zeitschrift für Hygieine. Bd. 17.
9. Rouquès, Substances thermogènes extraites des tissus animaux soins. Paris 1893.
10. Charrin, La maladie pyocyanique. Paris 1889.
11. Bouchard, Leçons sur la autointoxications. Paris 1887.
12. Lépine, C. r. de l'Acad. des sc. 1889.
13. Royer, C. r. de soc. de biol. 1893.
14. Gangolphe et Courmont, Arch. de méd. exp. T. III.
15. Edelberg, Arch. f. exp. Pharm. Bd. XII.
16. Hammerschlag, Ebendas. Bd. XXVII.
17. Hildebrandt, Virchows Arch. Bd. CXXI u. CXXXI.
18. Mathes, Arch. für klin. Medizin. Bd. LIV.
19. Horbaczewski, Allgem. Wien. med. Zeitung. 1892.
20. Goldscheider, Deutsche med. Wochenschrift. 1894.
21. Spiegler, Centralbl. für klin. Med. 1894.
22. v. Mosetig, Wiener med. Presse. 1893.
23. Donath, Wiener med. Wochenschrift, 1894.

Die Frage nach den pyrogenen Ursachen ist bisher vorwiegend so verstanden worden, dass es sich um Feststellung der Agentien handelt, welche auf den Organismus einwirkend als schliessliches Ergebnis Fieber, vor allem erhöhte Körpertemperatur hervorrufen. Die Art der primären Störung durch diese Agentien, die Möglichkeit einer Variation der Wirkung derselben Ursache oder die identische Wirkung der verschiedenen Ursachen, also alles, was den Mechanismus der Wirkung begreift, ist Gegenstand spezieller Untersuchungen, deren bisherige Ergebnisse als spärliche bezeichnet werden dürfen.

Ferner lassen sich bereits bestimmt zwei differente geschichtliche Perioden der ätiologischen Richtung in der Fieberlehre unterscheiden. In der ersten dieser Perioden wurde hauptsächlich die Verbindung zwischen Fieber und Entzündung gesucht. Von den Ideen, welche sich nach dieser Richtung geltend zu machen suchten, ist bekanntlich die Annahme einer Verbreitung der erhöhten Wärme vom hochtemperierten Entzündungsherde aus endgiltig abgelehnt. Seit ferner Gaspard (1832) durch experimentelle Untersuchungen die fiebererregende Eigenschaft des unter die Haut, in die Pleura und das Peritoneum eingespritzten Eiters nachgewiesen hatte, überzeugten sich dann Virchow, Billroth, Weber, Stricker u. a., dass in den Organismus eingebrachtes „Pus bonum et laudabile“ fiebererregend wirkt und dass auch dem Eiterserum für sich diese Eigenschaft zukommt. Spätere Untersuchungen dieser ersten Periode haben aber rasch diesen älteren spezifischen Standpunkt widerlegt. Es kam hervor, dass die Infusion in Wasser suspendierter Stärke, Blut von gesunden Tieren ebenfalls pyretogen sei. Weiss Gott übrigens, was neben den genannten Dingen damals alles mitinjiziert wurde! Dazu kam endlich in neuerer Zeit der erbrachte Beweis konstanter Relationen zwischen Infektion und Entzündung. Da musste von vorn angefangen werden.

Die zweite Periode erscheint demgemäss durch das Bestreben charakterisiert, unsere Kenntnisse über den Zusammenhang von Infekt und Fieber zu erweitern und zu vertiefen.

Als erste Frage tritt uns hier entgegen: Sind die Infektionserreger als solche pyretogen, oder sind es von ihnen erzeugte chemische Produkte? Die Erkenntnis, dass zwar die unstreitig häufigste und klar liegendste Ursache des Fiebers auf das Eindringen niederer Lebewesen in den Körper homoiothermer Tiere sich zurückführen lässt, dass aber unter natürlichen Verhältnissen bei den Infekten die Bakterien öfter entweder gar nicht oder nur spärlich in den Kreislauf gelangen, nötigte von vornherein, die löslichen Produkte in Betracht zu ziehen, welche die Mikroorganismen von den Kolonisationsherden aus verbreiten. In Fluss gebracht wurden die einschlägigen Fragen durch eine der französischen Akademie vorgelegte Arbeit von Charrin und Ruffer, welche Forscher zeigten, dass man durch Injektion von sterilisierten und von mikrobenfreien Kulturen des Bacillus pyocyaneus, also ausschliesslich durch den Einfluss der löslichen Produkte der Kulturen, bei Kaninchen Temperaturerhöhung hervorrufen kann. Seither hat der grösste Teil der Pathologen und der beigebrachten Gründe für pyretogene Gifte entschieden. Alle Erscheinungen der Infektionskrankheiten gelten nunmehr als Vergiftungssymptome. Von diesen macht einen wichtigen Teil das Fieber aus. Naturgemäss wurde dann die Frage erweitert und alle chemischen Sub-

stanzen, welche überhaupt Hyperthermie verursachen, mit ins Bereich einschlägiger Untersuchungen einbezogen.

Strittig war dann zunächst, woher jene die Wärmeregulation beeinflussenden Bakteriengifte stammen? Zwei Möglichkeiten kamen in Betracht: die Mikroorganismen bilden sie aus den Körpergeweben als ihrem Nährboden, oder die Bakterienleiber sind selbst das Gift, indem sie zerfallen, so dass die entsprechenden löslichen Substanzen in die Cirkulation geraten. Es ist indessen fraglich, ob eine solche allzustrenge Unterscheidung mit Recht geschieht. Zunächst scheint es kaum möglich, mit Sicherheit die einen und die anderen absolut zu isolieren. In allen Nährböden gehen Bakterien zu Grunde; das von ihrer Leibessubstanz Lösliche geht in die Flüssigkeit über. Auch von festen Nährböden aber gewinnt man die Leiber kaum absolut rein. In der Umgebung liegen ja gewiss die Substanzen, welche durch die Lebensthätigkeit der Mikroorganismen aus dem Nährboden gebildet wurden. Auch scheint eine so strikte Differenzierung kaum nötig, weil doch alle Stoffwechselprodukte einmal Teile der Bakterienleiber gewesen sind. Bei dieser von Krehl verteidigten Auffassung kommen sowohl die Bakterien, wie die Art des Nährbodens zu ihrem Recht. Zahlreiche Erfahrungen sprechen dafür, dass die von den Mikroorganismen erzeugten chemischen Stoffe bis zu einem gewissen Grade vom Nährboden abhängig sind. Die specifischen Gifte mancher Mikroorganismen werden allerdings auch auf sehr einfach zusammengesetzten Nährböden gebildet, und es liegt auch Grund zur Annahme vor, dass diese Gifte vorwiegend in den Bakterienleibern aufgespeichert sind.

Über Natur und Herkunft der speziell Fieber erzeugenden Bakteriengifte liegen aus jüngster Zeit mehrere eingehende Untersuchungen vor. Zunächst erscheint sicher gestellt, dass dieselben in den Kulturen lebender wie abgetöteter Mikroorganismen enthalten sind. Die gegenwärtig hauptsächlich noch zur experimentellen Diskussion gestellten Fragen sind folgende. Erzeugen alle Bakterienarten bei allen höheren Tieren Fieber? Existieren auch temperatursenkende Gifte? Wird die Pyrexie durch einen allen Bakterien gemeinsamen Giftstoff bewirkt? Welche chemische Natur besitzt die pyretogene Substanz? Hängt die temperatursteigernde Wirkung eines Mikroorganismus bei einer bestimmten Tiergattung mit der Pathogenität für dieselbe zusammen?

In einer höchst sorgfältig zusammengestellten Tabelle, welche einen Anhang zu der oben citierten einschlägigen Arbeit bildet, legt L. Krehl sämtliche bisher vorliegenden Erfahrungen der Autoren und seine eigenen Untersuchungsergebnisse über den Einfluss von lebenden und abgetöteten Mikroorganismen auf die Temperatur der Säugetiere dar. Es ergiebt sich, dass der aus der gleichen Bakterienart gewonnene Stoff bei verschiedenen

Tieren ausserordentlich verschieden wirkt. Eine sichere Beziehung zwischen Erzeugung von Fieber durch die abgetöteten Produkte eines Mikroorganismus bei einer Tierart und der Pathogenität des Bakterium für dieselbe Art scheint nicht zu bestehen. Durch Kochen können in gewissen Kulturen fiebererzeugende Substanzen zu Grunde gehen. Die verschiedenen Tierarten zeigen sich sehr verschieden empfindlich gegen Eingriffe auf ihre Körperwärme. Bei gewissen Tieren, z. B. Meerschweinchen, erhöhen kleinere Giftdosen die Temperatur, grössere vermögen sie im Gegenteil zu senken. Der Applikationsort ist für den Erfolg zunächst insofern massgebend, als die Stoffe vom Blut aus am schnellsten, vom Unterhautgewebe am langsamsten zu ihrem eigentlichen Angriffspunkte, dem Centralnervensystem, gelangen können. Beim Peritoneum kommen dagegen konkurrierende Reflexe auf die Gefässe in Betracht; Meerschweinchen z. B. sind von hier aus schon durch kleine Dosen lebender Bakterien unter starkem Temperaturabfall zu töten.

Bei keiner Infektion ist es übrigens bisher gelungen, das Vorhandensein eines Pyrotoxins im Blute und den Säften der kranken Individuen nachzuweisen.

Hinsichtlich der chemischen Natur der fiebererzeugenden Substanz dachte Buchner an Eiweisskörper. Krehl fand in den Leibern von Bacterium coli eine Albuminose, welche die Temperatur von Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen zu steigern vermag. Krehl ist übrigens selbst im Zweifel, ob es ihm thatsächlich gelungen, die eigentlich wirksame Substanz zu gewinnen. Voges züchtete Prodigiosus und Subtilis auf Uschinskyscher Nährlösung und erhielt durch Fällung mit Ammonsulfatlösung oder Alkohol eine Substanz, welche keine Biuretreaktion gab und in kleinen Dosen injiziert die Temperatur von Meerschweinchen steigerte, während grosse Gaben sie herabsetzten.

E. Centanni gewann das Fiebergift der Bakterien (Pyrotoxina bacterica) nach einem Verfahren, das auf den Eigenschaften des wirksamen Stoffes, dem Kochen zu widerstehen, durch den Dialysator zu gehen, in absolutem Alkohol unlöslich und in Wasser löslich zu sein beruht. Es handelt sich um keine Albuminsubstanz, auch ist das Pyrotoxin kein Ptomain oder Enzym. Mittelst dieses Fiebergiftes kann man an Kaninchen alle Haupterscheinungen hervorbringen, welche die klinische Beobachtung bei dem Bakterienfieber verzeichnet: Änderungen der Temperatur, Konsumption des Organismus, Diarrhoe (?), Steigerung der Puls- und Respirationsfrequenz. In Röhrchen unter die Haut gebracht, zeigt sich das Pyrotoxin Centannis als mit energischer positiv-chemotaktischer Kraft begabt. Gelöst injizirt verursacht es keine Eiterung. Die ganze Familie der Bakterien soll ein wesentlich gleiches Fiebergift gemeinschaftlich besitzen,

das unzertrennlich an ihre Existenz gebunden ist und von welchen das typisch gleichförmige Bild der sogenannten allgemeinen Störungen im Decursus der sonst verschiedenen Bakterienkrankheiten abhängt. Bei den einzelnen Bakterienarten steht die pyrotoxische Kraft nicht im Verhältnisse zu ihrer spezifischen Pathogenität. Das Fiebergift macht einen Teil des Körpers der Bakterien aus.

Hinsichtlich der nicht von Bakterien erzeugten Stoffe, welche die Körpertemperatur erhöhen, scheinen noch ausgedehnte Beobachtungen nötig, um zu einem abschliessenden Urteil zu gelangen. Zunächst muss dabei immer im Auge behalten werden, dass Temperatursteigerung ohne erhöhte Konsumption im Organismus u. s. w. nicht ohne Einschränkung mit Fieber identifiziert werden darf. Ferner ist bisher nicht immer genügend darauf Rücksicht genommen, ob nicht die Giftwirkung der zahlreichen hier in Betracht kommenden Substanzen auf dieselben oder doch auf einige wenige Störungen hinausläuft, sodass diese letzteren, z. B. Hämolyse u. dgl., dann als die eigentlichen Ursachen der Hyperthermie anzusprechen sind. Natürlich verdienen schliesslich diejenigen Substanzen ein grösseres Interesse, welche irgend welche Beziehungen zum tierischen Körper haben, sei es, dass sie in demselben entstehen oder ihn doch passieren, sei es, dass sie den Stoffen des Organismus bloss chemisch nahe stehen.

Auch hier verdanken wir Krehl eine sorgfältige Zusammenstellung früherer Versuche und eigene wertvolle Beobachtungen. Nicht nur in den Bakterienzellen, sondern im Protoplasma aller lebenden Zellen scheinen temperatursteigernde (eiweissartige) Stoffe vorhanden zu sein. Auch die Sekrete des tierischen Organismus (Milch, Harn) erhöhen die Temperatur von Versuchstieren. Injektionen von Blut einer fremden Tierart wirkt pyretogen. Das Fibrinferment erzeugt starke Temperaturerhöhungen. Ist Gelegenheit zur Entstehung dieses Körpers im Blute gegeben (Transfusion fremden Blutes, Injektion grösserer Wassermengen), steigt die Temperatur. Es scheint denkbar, dass das Volkmannsche aseptische Fieber hierher gehört (?). Betont muss aber an dieser Stelle werden, dass zwar bei septischem Fieber des Menschen Fibrinferment gefunden, bei zahlreichen anderen Fiebern aber vermisst worden ist. Die unreinen (eiweisshaltigen?) Präparate mancher Enzyme (Pepsin, Lab, Pankreatin, Invertin etc.) erzeugen nach subkutaner oder intravenöser Einverleibung bei Kaninchen, Hunden und Menschen Fieber (Blutkörperchenlösung ?), sehr reine Enzyme scheinen im Gegenteil unwirksam. Schlangenbiss verursacht beim Menschen meist Herabsetzung der Temperatur; Fugurvergiftung setzt (beim Menschen) die Temperatur bis auf 33,5° C. herab. Hydrierte Eiweisskörper wirken nur schwach und inkonstant hyperthermisch. Auch sehr zahlreiche

niedriger konstituierte Stoffe aber (z. B. Harnstoff, harnsaures Alkali, Leucin, Neurin, Kadaverin etc.), selbst mineralische Salze, beeinflussen bei mit besonderer Reaktionsfähigkeit ausgestatteten Versuchstieren die Temperatur. Eine beträchtliche Reihe von Substanzen (zum grossen Teil den Eiweisskörpern zugehörig) bewirkt am tuberkulös infizierten Organismus stärkere Temperaturänderungen, als am gesunden.

Sowohl bei Fieberversuchen mit Bakteriengiften als bei solchen mit den zahlreichen angeführten anderweitigen Stoffen zeigt es sich, dass eine direkte Übertragung der Erfahrungen von einer Tierart auf die andere und vom Tier auf den Menschen unstatthaft ist. Das Fieber des Menschen kann in ätiologischer wie in jeder andern Richtung nur nach Untersuchungen am Menschen selbst massgebend beurteilt werden.

b) Die vasomotorischen Phänomene im Fieber.

Litteratur.

1. Richet, Ch., C. r. XCVIII, 827 u. CIX Nr. 5.
2. Ott, J., Brain XI u. Journ. of nerv. diseases. XIV.
3. Aronsohn, E. u. Sachs, J., Pflügers Archiv. Bd. 37.
4. Christiani, A., Du Bois Archiv. 1885.
5. Loewy, A. (Zuntz), Pflügers Arch. Bd. 46.
6. Hale White, Journ. of Physiol. Bd. XI. 1890 u. Amer. Journ. (Nov.) 1890.
7. Gutermann, Rostocker Dissert. 1892.
8. Stern, R., Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XX.
9. Rosenthal, J., Du Bois Arch. 1889. Biol. Centralbl. Bd. VIII u. IX. Berlin. klin. Wochenschrift 1891, Virchow-Festschrift S. 413.
10. Rosenthal, C., W., Du Bois Archiv 1888 und ebenda, 1893, Suppl.
11. Mosso, U., Archiv f. exp. Pathol. Bd. 26.
12. Heidenhain, Pflügers Archiv, Bd. V.
13. Senator, Untersuchungen über den fieberhaften Process. Berlin 1873.
14. Bouchard, Int. Kongress zu Berlin 1890. Semaine medicale 1890.
15. Charrin, Archives de Physiol. 1890 u. ibidem 1891.
16. Reichmann, Deutsche med. Wochenschrift. 1889.
17. Maragliano, Riv. clinica 1888 u. Riforma medica 1888.
18. Geigel, Verhandlungen der physical. med. Gesellschaft Würzburg. N. F. Bd. 22.
19. Kraus, F., Wiener klin. Wochenschrift 1894.
20. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. Bd. 28.
21. Mosen, Deutsches Archiv für klin. Medicin, Bd. 52, S. 601.

Eine analytische Behandlung der Fieberlehre auf Grund unserer physiologischen Kenntnisse über den Einfluss des Centralnervensystems auf die Wärmebildung erscheint ausgeschlossen. Die Abhängigkeit der Wärmeverhältnisse vom Nervensystem, welche ihren Ausdruck in der Homöothermie findet, ist auch unter normalen Bedingungen ein nur teilweise gelöstes Problem und die Übertragung allgemeiner physiologischer

Begriffe auf pathologisches Gebiet hat hier thatsächlich geradezu Schaden gestiftet.

Für den Standpunkt der Fieberlehre ist der Einfluss des centralen Nervensystems auf die Erwärmung der Teile des Körpers kurz durch folgende Sätze präcisiert: Die Steigerung und das Absinken der gesamten und der lokalen Temperatur nach Verletzungen des Rückenmarkes und verschiedener Hirnteile erklärt sich aus der Erweiterung und Verengerung der Gefässe und die dadurch veränderten Bedingungen des Blutumlaufes und der Wärmeabgabe. Eventuelle Muskellähmungen verursachen dann noch ausserdem den Ausfall der wichtigsten Wärmequelle. Auch die Reizung der thermisch wirksamen Rindencentren führt zur Steigerung des Blutdruckes infolge von Kontraktion der kleinen Arterien. Läsionen des Streifenhügels und des basalen Marklagers haben (vielleicht) auch einen direkten Einfluss auf die Wärmeproduktion. Das Nervensystem steht also auf chemischem Wege (durch Erregung der Muskeln, wohl auch der Drüsen) und auf mechanischem Wege (mittelst seiner vasomotorischen Bahnen) für die Homöothermie ein.

Der Mechanismus der physiologischen Wärmeregulation ist für den Menschen in jüngster Zeit durch A. Loewy neuerdings genauer festgestellt worden. Das Thatsächliche derselben besteht darin, dass auf einen äusserlichen Kältereiz als erstes eine Kontraktion der Haut und ihrer Gefässe eintritt, die durch Beschränkung der Wärmeausgabe eine bei geringer Entziehung vollkommene, bei stärkerer eine unvollkommene Kompensation bewirkt; im letzteren Falle sinkt auch die Temperatur mehr oder weniger, während sie im ersteren konstant bleibt. Der Frost als thermischer Regulierungsapparat, welcher durch tonische und klonische Muskelkontraktionen eine Erhöhung der Wärmeproduktion hinzugefügt, steht beim Menschen weit hinter der Haut (mit dem schlechtleitenden Pannikulus als eingeschalteter Isolator) zurück.

Es ist nie bezweifelt worden, dass die pyretogene Substanz auf jene Teile des Organismus einwirkt, welche dessen Wärmeverhältnisse beherrschen. Aber nur Murri und M. Herz haben angenommen, dass ohne jeden Einfluss des Nervensystems in den Geweben (Zellen) selbst durch die pyrogene Ursache hervorgerufene neue chemische, beziehungsweise physikalische Vorgänge platzgreifen, welche ihren Ausdruck im Fieber finden. Dass die toxischen Substanzen, welche in dem zum Nährboden pathogener Mikroben gewordenen Kranken cirkulieren, wirklich teilweise direkt auf die Organe des Stoff- und Kraftwechsels einwirken, steht ausser Zweifel: die Autointoxikation mit den chemischen Trümmern der durch die Bakterienprodukte geschädigten Zellen ist neben der unmittelbaren Vergiftung durch die Toxine ein integrierender Bestandteil des

typischen Krankheitsbildes der einzelnen Infekte. Aber fast allen übrigen Fiebertheoretikern ist es ebenso evident erschienen, dass speziell die Ursachen der febrilen Hyperthermie zuerst das Nervensystem angreifen. Liebermeister und Finkler nehmen eine von funktioneller Alteration der die Temperatur regulierenden Nervencentren abhängige vermehrten Thätigkeit der Oxydation an. Traube, Marey, Vulpian, Cl. Bernard, Senator, Winternitz, Rosenthal erkannten den Zusammenhang der febrilen Erscheinungen mit dem vasomotorischen Nervensystem. Ihre Auffassungen differieren nur in der Voraussetzung einer von vasomotorischen Faktoren abhängigen Steigerung der organischen Verbrennungen und einer Verminderung des Wärmeverlustes durch Wirkung vasomotorischer Einflüsse ohne Erhöhung des kombustiven Stoffwechsels. (Mosso nimmt ein Fieber unabhängig und eines abhängig vom Nervensystem an.)

Da sich unter normalen Bedingungen Erhöhungen des Stoffwechsels mit entsprechender Steigerung der Wärmebildung, welche weit hinausgehen über die im Fieber wirklich nachgewiesene und denkbare Verstärkung der wärmebildenden Prozesse zu ereignen pflegen, ohne dass die Körpertemperatur halbwegs dauernd steigt; da ferner selbst im Fieber die Überhitzung keineswegs von der Menge der gebildeten Kalorien direkt abhängig erscheint: kann die fieberhafte Hyperthermie nur auf geänderte Anpassung der Wärmeabgabe an die Thermogenese zurückgeführt werden. Als unmittelbare Konsequenz daraus geht hervor, dass die vaskulären Phänomene ein Hauptmoment im Fieber darstellen, weil, wie wir sahen, der Wärmeverlust des Körpers hauptsächlich von den Gefässnerven geregelt wird.

Das einschlägige experimentelle Material ist bisher folgendes. An vorderster Stelle sei älterer wichtiger Versuche von Heidenhain gedacht, welche zuerst exakt ein charakteristisches abweichendes Verhalten der Hautgefässe im Fieber nachgewiesen haben. Heidenhain beobachtete, dass bei normalen Hunden durch direkte oder reflektorische Reizung des vasomotorischen Hauptcentrums eine Zunahme des Blutdruckes mit gleichzeitigem Sinken der Innentemperatur bewirkt wird, und zwar dadurch, dass infolge der Reizung sich allerdings auch die Hautgefässe, aber doch nicht in dem Masse verengern, dass die Wirkung des erhöhten Druckes ausgeglichen würde. Das infolge dessen in den peripheren Teilen stärker strömende Blut führt mehr Wärme aus dem Körperinnern ab als früher. Die Haut erwärmt sich auf Kosten der tieferen Schichten. Bei durch Eiterinjektion fiebernd gemachten Hunden dagegen erfolgt auf ganz gleiche Reize eine viel stärkere Zusammenziehung der Gefässe, wie aus dem beobachteten Steigen des arteriellen Druckes und der gleichzeitigen Abküh-

lung der Haut geschlossen werden müsste. Die stärkere Verengerung der Hautgefässe verursacht Stauung des Blutes im Körperinnern, sodass die Temperatur desselben nicht nur nicht sinkt, sondern meist ansteigt.

An zweiter Stelle seien die an Kaninchen und Hunden ausgeführten Experimente von Senator erwähnt, durch welche gezeigt wurde, dass auf der Höhe eines Injektionsfiebers die Gefässe der Haut (des Ohrs) keineswegs dauernd und gleichmässig in demselben Zustande, weder in lähmungsartiger Erschlaffung, noch in tetanischer Kontraktion verharren, sondern sich abwechselnd, verglichen mit der Norm, in übertriebener Weise erweitern und verengern.

In jüngster Zeit haben Bouchard und seine Schüler die vasomotorischen Faktoren geradezu in den Mittelpunkt einer systematischen Theorie des Infektes mit all seinen lokalen und allgemeinen Unfällen, mit der Heilung und mit der erworbenen, sowie der natürlichen Immunität gestellt. Den Ausgangspunkt der einschlägigen Überlegungen bildete die experimentelle Erfahrung, dass es Bakteriengifte giebt, welche die Auswanderung der Leukocyten begünstigen, und andere, welche dieselbe hemmen. Während gewisse pathogene Mikroben bei prophylaktisch geimpften Versuchstieren Entzündung und Eiterung hervorrufen und dadurch den Phagocytismus ermöglichen, lässt sich diese lokale günstige Erscheinung durch vorherige Injektion gewisser anderer Bakterien verhindern. Der Phagocytismus, welcher eine konstante Funktion im gesunden Zustande darstellt, sei es, wurde daraus geschlossen, nicht mehr im Infekt und er mache sich bloss geltend gegen nicht pathogene oder gegen abgeschwächte pathogene Mikroben. Worin also dasjenige- was einen Mikroorganismus eigentlich zum pathogenen macht, gipfle, sei die Erzeugung eines löslichen Giftes im Körper, welches die Diapedese verhindert. Als unerlässliche Vorbedingung der Emigration aber wurden theoretisch reaktive Vorgänge von seite der Gefässe, und zwar eine reflektorisch ausgelöste aktive Gefässdilatation, angesehen. Charrin, welcher die letzte Hypothese experimentell prüfte, überzeugte sich in der That, dass Injektionen löslicher Bakterienprodukte Vasokonstriktion und Steigerung des arteriellen Druckes nicht zur Folge hat, dass aber beispielsweise unter den flüchtigen Produkten des Bacillus pyocyaneus solche vorhanden sind, welche die Erregbarkeit des bulbären und medullären vasodilatatorischen Apparates wesentlich herabsetzen, vorübergehend selbst lähmen. Das Kochsche Tuberkulin wiederum besitzt eminent vasodilatatorische Wirkung. Das von Charrin unter dem Einfluss der Pyocyaneusprodukte beobachtete Ausbleiben der Erweiterung der Arterien (der Blutdruckherabsetzung) bei Reizung des centralen Endes des N. depressor und des unter dem Namen des Snellen-Schiffschen bekannten Gefässreflexes dürfen wohl als verlässliche Versuchsergebnisse angesehen werden. Dass es aber

bloss die auf dem Wege der Reizung oder Lähmung von Nerven herbeigeführte Gefässerschlaffung ist, welche zur Emigration Anlass geben soll, wird wohl von allen übrigen Pathologen angefochten werden. Lässt man Charrins Beweisführung, welche darthun will, dass es sich in seinen Experimenten nicht um allgemeine Herabsetzung der Erregbarkeit des centralen Nervensystems handelt, als ausreichend gelten, so stehen wir vom Anbeginn vor einer gewissen Schwierigkeit, die Beobachtungen des letztgenannten Forschers mit denjenigen Heidenhains und Senators auch nur unter den allgemeinsten Gesichtspunkten zu vereinigen. Nach Charrin würde es sich um eine Verminderung der Erregbarkeit bestimmter Gefässcentren handeln, aus den Versuchsergebnissen der beiden anderen Forscher aber dürfte man wohl entgegengesetzt schliessen, dass, in fieberhaften Zuständen die Erregbarkeit der vasomotorischen Nerven der Versuchstiere, besonders der Hautarterien derselben, abnorm erhöht ist.

Entgegen dem Verhalten in der allgemeinen Decke ist nach Wolff die Geschwindigkeit des Blutstroms in der A. carotis herabgesetzt. Marey und Chauveau beobachteten bei fiebernden Pferden mittelst manometrischer Messungen Herabsetzung, Rosenstein im Fieber nach Pepsininjektion Steigerung des Druckes, u. s. w.

Dieses wenig umfängliche experimentelle Material lässt schon ausreichend erkennen, um wie verwickelte Cirkulationsstörungen es sich in den febrilen Infekten handeln muss. Auch die klinische Untersuchung hat sich durch die gegebenen Schwierigkeiten nicht abschrecken lassen, ihre Hilfsmittel (die Sphygmomanometrie, die Plethysmographie, die thermoelektrische Methode, die partielle Kalorimetrie und die Bestimmung des Plasmavolums des Blutes) auszunutzen, um dem Verhalten der Gefässe und des Kreislaufes des fiebernden Menschen anders als wie bisher vorwiegend spekulativ nahe zu kommen.

Mittelst des von Baschschen Sphygmomanometers gemachte Druckbestimmungen lassen vermuten, dass im recenten Fieber beides, Blutdruckerhöhung und -Erniedrigung, vorkommen kann; zumeist erwies sich allerdings die beobachtete Steigerung geringfügig.

Mit dem Mossoschen Wasserplethysmographen konnte Maragliano nachweisen, dass sich während der spontanen Invasion eines Fiebers (Intermittensanfall) die Gefässe verengern, bevor noch in der Achselhöhle eine Steigerung der Temperatur nachweislich ist. Erst mit dem Fortschreiten der Gefässkontraktion fängt die Temperatur zu steigen an und beide erreichen den Höhepunkt zur gleichen Zeit. Dem Sinken der Temperatur geht wiederum eine Erweiterung der Blutgefässe voran, und die Norm wird erreicht, sobald die Dilatation am grössten geworden ist. Die sog. Antipyretika setzen die Temperatur insofern herab, als sie eine Erweiterung der

Blutgefässe bewirken. Diese Versuche von Maragliano sind nicht ganz eindeutig, weil die Verminderung der Gefässfülle die Folge einer Gefässkontraktion, aber auch einer Druckherabsetzung in der Aorta sein kann. François Franck, welcher mit Hilfe desselben Versuchsverfahrens Untersuchungen über die vasomotorischen Reflexe machte, hatte gefunden, dass nach Abkühlung der einen Hand sich die Gefässe der anderen mit kontrahieren. Maraglianos Beobachtungen zufolge sind die analogen Reflexe im Fieber energischer, prompter, dauerhafter. Meist äussern sich die vasomotorischen Reflexe im Fieber als Gefässkonstriktion.

Die thermoelektrische Methode wurde zur Untersuchung der Bedingungen der Wärmeabgabe im Ablaufe des Fiebers zuerst von Geigel verwertet. Durch systematische Messungen der Hauttemperatur in den verschiedenen Fieberperioden überzeugte sich derselbe, dass im Frost die Haut bedeutend kühler ist. Beim kritischen Temperaturabfall und bei Verabreichung von Antipyreticis folgt auf ein Ansteigen ein beträchtliches Abfallen der Hauttemperatur mit Schweissbildung.

Referent hat selbst eine Zahl von thermoelektrischen Temperaturbestimmungen an gesunden und fiebernden Menschen ausgeführt, welche zum Zwecke hatten, die Differenz zwischen Rektum und den tieferen Schichten des Unterhautbindegewebes unter bestimmten abweichenden physiologischen Bedingungen, besonders aber in verschiedenen Fieberstadien fortlaufend festzustellen. Wenn man einen leicht bedeckten gesunden Menschen mit konstanter Achselhöhlentemperatur beobachtet und durch längere Zeit die Bussolenausschläge als Ordinaten auf die Haut als Abscisse aufträgt, so entsteht eine der Abscisse fast parallele Wellenlinie mit ganz seichten Thälern. Bei Entfernung der Decke tritt bei gleich bleibender centraler Temperatur ein Steigen der Kurve von der Abscisse weg ein, dem ebenso rasch wieder ein Sinken zur letzteren folgt, wenn das Individuum wie früher bedeckt ist. Diese von der Haut auslösbaren vasomotorischen Reflexe sind bei fiebernden Menschen erhalten. Bei dem durch Tuberkulin herbeigeführten oder bei natürlich eintretendem Fieberanstieg und ganz ähnlich im spontanen und künstlich bewirkten Fieberabfall stellt sich weder ein ähnliches Steigen noch ein entsprechendes Sinken der Kurve heraus, die letztere stellt vielmehr eine unregelmässige, der centralen Wärmebewegung ganz disgruente Wellenlinie dar, deren Berge und Thäler allerdings weit tiefer sind, als bei konstanter Körpertemperatur. Des Referenten Beobachtungen, welche nicht so einfach erscheinen, wie die einschlägigen des jüngeren (W.) Rosenthal, sprechen entschieden dagegen, dass die zu Grunde liegenden vasomotorischen Vorgänge von der Peripherie im Fieber auf einfache tetanische Kontraktion und gleichförmige Erschlaffungszustände ausgedehntem Gefässgebiete im Fieber hinauslaufen. Die peri-

pheren Gefässe scheinen vielmehr sowohl bei steigender als bei fallender Temperatur sich beständig abwechselnd zu verengern und zu erweitern.

Wenn die Innentemperatur rasch steigt, während nach Massgabe eines (Rosenthal schen) Kalorimeters eine Verminderung der Wärmeabgabe von der Haut eingetreten ist; oder, falls nach längerem konstanten Verhalten des Manometers desselben bei rasch sinkender centraler Temperatur die Ausfuhr erhöht ist, stellt die partielle Kalorimetrie gleichfalls ein Mittel dar, das Verhalten der die Wärmeverluste regulierenden Gefässnerven zu prüfen. Referent hat nun selbst an vielen Menschen mit verschiedenen fieberhaften Krankheiten zahlreiche solche Bestimmungen ausgeführt und dabei möglichst grosse, Stunden dauernde Ausschnitte aus dem Decursus zu gewinnen gesucht. Dabei konnte derselbe die einschlägigen Beobachtungen der beiden Rosenthal bestätigen und mehrfach ergänzen. Am meisten Erfahrungen konnten hinsichtlich des künstlichen und natürlichen Fieberabfalles gesammelt werden. Alle sog. Antipyretika steigern die Wärmeabgabe. In diesem Sinne ist auch Amylnitrit ein ganz energisches Antithermikum. Chinin wirkt beim Menschen nicht, wie man etwa nach Gottliebs Tierversuchen schliessen könnte, wesentlich anders als Antifebrin etc., nur träger. Bei spontaner Entfieberung besteht ein ähnliches Verhalten, nur weniger rasch und prägnant. Mit dem fieberfreien Zustand verglichen ist im Fieberanstieg die Kalorienabgabe immer vermindert. Die abweichende Wärmeabgabe an das Kalorimeter kann kaum anders zustande kommen, als dadurch, dass auf die vasomotorischen Centren eingewirkt und dabei entweder Erregung der Vasokonstriktoren oder Reizunempfindlichkeit der Dilatatoren hervorgerufen wird, so dass dann die Konstriktoren überwiegen. Die Antipyretika schwächen entweder die Erregkarkeit der letzteren, oder sie erhöhen diejenige der Dilatatoren.

In der Zusammensetzung und physikalischen Beschaffenheit des Blutes verfügen wir gleichfalls über ein geeignetes Mass vasomotorischer Beeinflussungen. Auf Veranlassung des Ref. hat Dr. Th. Pfeiffer mit dem Bleibtreuschen Verfahren der Bestimmung des Blutkörperchenvolums einschlägige Untersuchungen an fiebernden Menschen gemacht. Es ergab sich, dass in der Fieberhitze das Plasmavolum und die Grösse des einzelnen roten Blutkörperchen von der Norm nicht wesentlich abweichen. Diese Versuchsergebnisse stehen mit anderweitigen Beobachtungen Hammerschlags im Einklang, nach denen die fibrile Hydrämie überhaupt zweifelhaft (oder doch äusserst gering) ist. Würde es sich um aus starker Beeinflussung des Kopfmarkes resultierende Verengung (Erweiterung) sämtlicher oder fast sämtlicher Gefässgebiete des grossen Kreislaufes im Fieber handeln, könnte eine Konzentrationsänderung nicht fehlen. Die vasomotorischen Vor-

gänge im Fieber stellen sich sonach als nur auf einzelne Provinzen beschränkte Gefässreflexe dar.

Wenn die Fiebertheoretiker aus allgemeinen physiologischen und pathologischen Gründen und an der Hand eines selbst reicheren experimentellen und klinischen Thatsachenmaterials, als es gegenwärtig vorliegt, gleich eine abgeschlossene Fiebertheorie aufbauen wollen, müssen sie hiezu mehr Gestaltungskraft aufwenden, als in den induktiven Wissenschaften erlaubt scheint. Dies gilt für alle fertigen nervösen Fiebertheorieen überhaupt: wir stehen hier wie überall in der Fieberlehre am Anfange! Wenigstens hinsichtlich einer grundlegenden Frage, der febrilen Wärmeregulation, ist jedoch bereits durch das Studium der vasomotorischen Erscheinungen eine gewisse Entscheidung erzielt. Als einen Hauptangriffspunkt schädigen die toxischen Erzeugnisse der Infektion die Orte, von welchen aus die Anpassung der Wärme bildenden und abgebenden Prozesse geleitet wird.

c) Der Stoffwechsel im Fieber (Gesamtstoffwechsel).

Litteratur.

1. Kraus, F., Zeitschr. für klin. Med. Bd. 18 u. Wiener klinische Wochenschrift 189 .
2. Loewy, A., Virchows Arch. CXXVI Bd.
3. Cavallero e Riva Rocci, Rivista clinica 1890.
4. May, R., Zeitschrift f. Biol. Bd. XXX. 1. Heft.
5. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.

An die Spitze darf der Satz gestellt werden, dass alles, was in jüngster Zeit über den febrilen Gesamtstoffwechsel ermittelt wurde, mit der Annahme einer erheblichen Steigerung der Oxydationen im Fieber durchaus nicht in Einklang zu bringen ist.

Ref. kam zuerst gegenüber älteren, viel weiter gehenden Schätzungen bei der Untersuchung des respiratorischen Gasaustausches fiebernder Menschen nach dem Zuntz-Geppertschen Verfahren zum Resultate, dass die febrile Erhöhung des O-verbrauchs höchstens 20 % der Norm beträgt. Die früher gefundenen hohen Werte für die CO_2-Abgabe kommen wesentlich auf Rechung der gesteigerten Muskelthätigkeit (Frost). Der respiratorische Koeffizient ist auch in der Pyrexie nur vom augenblicklichen Ernährungszustande abhängig. Die Steigerung des Sauerstoffkonsums und der Kohlensäureausfuhr erklären sich schon durch den erhöhten N-Umsatz, für gleichzeitige Steigerung des Fettzerfalls liegen ausreichende Gründe kaum vor.

A. Loewy konstatierte eine Erhöhung der Sauerstoffaufnahme in den meisten Fällen, dieselbe ist sehr schwankend und oft gering. Die gesteigerte

Muskelaktion (Frösteln etc.) ist von evidentem Einfluss. Die Mehrzersetzung scheint hauptsächlich durch gesteigerten Eiweisszerfall gedeckt, der Fettbestand wird kaum angegriffen.

Auch G. Cavallero und S. Riva Rocci finden wohl im allgemeinen den respiratorischen Gaswechsel im Fieber erhöht, aber nur in sehr geringem Grade; der Verbrauch geschieht grösstenteils auf Kosten des Körperbestandes. Sogar höher als bei gut genährten gesunden Menschen kann der Stickstoffverbrauch sich gestalten. Mit der Temperaturhöhe halten N-Ausscheidung, Wasserverbrauch und Körpergewicht nicht gleichen Schritt.

R. May hat einschlägige Versuche an hungernden Kaninchen angestellt, die mit Schweinerotlauf infiziert wurden. Der respiratorische Stoffwechsel wurde mit dem kleinen Voitschen Apparat bestimmt. Ausserdem wurde die N-Exkretion gemessen, der C nach den Angaben Rubners berechnet. Mays Untersuchungen sprechen für eine Steigerung der Gesamtkalorienproduktion im Fieber, welcher auf einer Mehrzersetzung von Eiweiss beruht. Der Eiweisszerfall im Fieber kann durch Zufuhr von Kohlenhydraten vermindert werden. Das Glykogen der Leber schwindet im Fieber rascher als bei normaler Temperatur. Der Glykogengehalt der Muskeln war dagegen beim Fiebertier etwas grösser als beim Kontrolltier. Das Verhältnis von N und C ist im Fieberharn geändert, der febrile Harn ist C-reicher. May ist der Ansicht, dass die Vermehrung der Eiweisszerstörung im Fieber der Hauptsache nach bedingt sei durch den Mehrbedarf des fiebernden Organismus an Kohlenhydraten. Diese Annahme bedarf aber doch wohl noch weiterer Prüfung.

Hinsichtlich der Erhöhung des Eiweisszerfalles beim fiebernden Menschen liegen grössere Beobachtungsreihen, die allen modernen Anforderungen Rechnung tragen, aus jüngster Zeit sonst nicht vor. Man ist nunmehr aber darüber einig, dass die Ursache der pathologischen Steigerung des Eiweisszerfalles nur zum geringsten Teile in der erhöhten Körperwärme selbst liegt, höchstwahrscheinlich ist sie zu suchen in Protoplasmagiften, welche durch die Invasion der Krankheitserreger im Körper auftreten. Der im Fieberharn vorfindliche N ist somit theils solcher, welcher aus toxigenem Eiweisszerfall hervorgeht, teils solcher, welcher der Art der Ernährung entspricht. Die gesamte Stoffzersetzung fiebernder Menschen ist jedenfalls nur unwesentlich grösser, als die normaler Individuen, und jedenfalls kleiner, als die des Arbeiters. Dass die febrile Konsumption in einzelnen Fällen eine so bedeutende wird, muss weniger den toxischen Eiweissverlusten zugeschrieben werden, als vielmehr der chronischen Inanition. Ein halbwegs zuverlässiges Mass für die Beurteilung der Grösse des Calor praeter naturam im fiebernden Körper gestatten uns die vorliegenden Stoffwechseluntersuchungen nicht; vom Anbeginn des Fiebers muss

mit Wärmeretention gerechnet werden, sofern man im Stoffwechsel die einzige oder doch ausschlaggebende Wärmequelle voraussetzt.

d) Der Wärmehaushalt im Fieber.

Litteratur.

1. Rubner, Ludwigs Festschrift 1891. Berl. klin. Wochenschr. 1891. Zeitschrift für Biol. Bd. XXX.
2. Rosenthal, J., l. c.
3. Richet, Ch., La chaleur animale. Paris 1889.
4. Herz, M., l. c.
5. E. Wiedemann und Lüdeking, Ch., Annalen, N. F. Bd. 25, S. 145.
6. Pfeiffer, Th., l. c.
7. Glax, J., Wasserretention im Fieber. Jena, 1894.
8. Nebelthau, E., Zeitschrift für Biologie, Bd. 31, S. 293.

Der Wert der thermometrischen Methoden für die Lehre der Pyrogenese wird gegenwärtig nicht mehr überschätzt. Es ist die Erkenntnis durchgedrungen, dass das Thermometer auch im Fieber zu nichts anderem dienen kann, als Auskunft zu geben über die Wärmeverteilung im Körper; hinsichtlich der Frage nach den Wandlungen der Thermogenese bleibt es stumm. Die letzteren lassen sich nur mit Hülfe der Kalorimetrie, für welche erst in jüngster Zeit geeignete Apparate geschaffen wurden (Ch. Richet, Rosenthal, Rubner, d'Arsonval) und an der Hand der festgestellten Bestimmungsgrössen des Stoffwechsels verfolgen.

Letzteres ist wenigstens der Standpunkt der „konservativen" Pyretologie. Diese geht bei Betrachtung der Temperaturverhältnisse im Fieber von Lavoisiers Anschauung aus, nach welcher die Wärme im Tierkörper durch die dauernd in demselben vor sich gehenden chemischen Prozesse (Oxydationen) erzeugt wird. Darnach ist die tierische Wärme nichts anderes als die Verbrennungswärme der durch den eingeatmeten Sauerstoff verbrannten Eiweisstoffe, Fette, Kohlenhydrate. Das Durchdringen des Grundsatzes von der Erhaltung der Energie hat dazu geführt, die anscheinende Vielheit der im Organismus gefundenen Wärmequellen (mechanische Arbeit im Cirkulationsapparat, Nervenfunktion, die zuerst von Matteucci hier verwertete Quellung trockener Substanzen) doch insgesamt auf die genannte einzige Ursache zurückzuführen. Beim ruhenden Menschen werden die mit der Nahrung eingeführten chemischen Spannkräfte fast vollständig als Wärme frei. Die konservative Fieberlehre lässt es nicht gelten, dass im Organismus ein geheimer Vorrat von schnell und anders als in der typischen Weise (Oxydations- und Spaltungsprozesse mit O-aufnahme und CO_2-entwickelung) frei zu machenden Spannkräften existiere, der bei Hunger

allmählich verbraucht, bei guter Ernährung auf gleicher Höhe erhalten, oder selbst bis zu einer gewissen Grenze gesteigert wird. Sie hält es demgemäss auch für unberechtigt anzunehmen, dass im Fieber diese vorhandene Spannkraft unter dem Einfluss der krankmachenden Ursache in Wärme umgesetzt werden und so den unzweifelhaft vorhandenen Überschuss des Körpers an Wärme auf der Fieberhöhe erklären könne. Der Vergleich der Wärme- und der Kraftbilanz muss auch unter diesen Bedingungen ein glattes Resultat liefern, es giebt kein Manko und keinen Überschuss. Auch das Kaloriendefizit durch den sogenannten „Ansatz“ ist in der Norm ein relativ geringes.

Der letzte, welcher den Vergleich der tierischen Wärme mit der Verbrennungswärme der Nahrungsstoffe unter Berücksichtigung aller biologischen Faktoren zur selben Zeit in musterhaft abschliessender Weise durchführte, war Rubner. Er hat alle für die Erkenntnis der Stoffzersetzung notwendigen Werte genau festgestellt. Bei Hunger (Hund) zeigte das mittlere Ergebnis bei der direkten Wärmebestimmung ein geringes Defizit (1,4 %), bei Fettnahrung von nicht einmal 1 %, bei Fleischfettnahrung von nicht 1/2 %. Bei ausschliesslicher Fleischnahrung blieb ein geringes Plus. Im Gesamtdurchschnitt aller Rubnerschen Versuche sind nach der kalorimetrischen Methode um etwa 1/2 % weniger an Wärme gefunden worden, als nach der Berechnung der Verbrennungswärme der zersetzten Körper- und Nahrungsstoffe.

Über ein strenges Mass für die Grösse der absoluten Erhöhung des Wärmevorrathes im fiebernden Körper, welch letztere als feststehende Thatsache bezeichnet werden darf, verfügen wir nicht. Nach Massgabe der früher mitgeteilten Erfahrungen über den febrilen Stoffwechsel, welche in der konservativen Fieberlehre ausschlaggebend sind, ist die Kalorienproduktion im Fieber (im recenten Fieber) nur in relativ geringem Umfange erhöht. Bei länger dauernden Fiebern handelt es sich bloss mehr um eine Verschiebung, denn um eine Steigerung des Gesamtstoffwandels.

Die direkte Bestimmung der Wärmeproduktion auf kalorimetrischem Wege mit guten Apparaten hat für Tiere, deren Temperatur infolge Fieber erzeugenden Injektionen ansteigt, ergeben, dass die Wärmeausfuhr während des Temperaturansteigens stets vermindert ist. Schätzt man aus der Temperaturzunahme den Betrag an Wärme, welcher von dem Tiere zurückgehalten worden ist, und addiert denselben zu der an das Kalorimeter abgegebenen Menge, so erhält man irgend eine Vorstellung über die ganze Wärmeproduktion während des Fieberanstieges. Dieselbe weicht nur relativ wenig von der Produktion vor der Injektion ab, so dass man fast die ganze Zunahme der Temperatur durch Wärmestauung erklären muss. Dass die febrile Steigerung der Körperwärme ausschliesslich

durch Retention bewirkt wird, ist nicht ausgeschlossen, aber auch nicht streng bewiesen. Hält das Fieber längere Zeit an, erreicht die Wärmeausgabe wieder den normalen oder selbst einen etwas höheren Wert. Antipyretika bewirken Temperaturabfall und bedeutende Steigerung der Wärmeausgabe. Es unterliegt kaum einem Zweifel, dass die Wärmeretention in der Periode des Fieberanstieges ebenso auf vasomotorische Einflüsse zurückgeführt werden darf, wie die normale Wärmeregulierung. Dasselbe gilt auch vom Temperaturabfall.

Rubner hat die Erscheinungen des Kraftwechsels aber nur am ruhenden Versuchstier direkt gemessen. Schon die physiologische Energetik bei Entwickelung mechanischer Energie (Bewegung des Körpers) ist lückenhaft; da kennen wir noch nicht einmal genau die Anfangs- und Endgliede der Reihe. Durch Quellung werden beispielsweise gewaltige Energiewerte erzeugt. Welches aber die vielverschlungenen Wege des Kraftwechsels hier und überhaupt sind, ist uns ziemlich unbekannt. Es ist gar nicht absolut notwendig, dass im einzelnen der Kraftwechsel des fiebernden Organismus der Norm völlig kongruent ist, dass aus den eingeführten Energieen dieselben Zwischenzustände resultieren und dass der Energievorrat identische Rückverwandlungen erfährt, um schliesslich als Wärme den Körper zu verlassen.

Angesichts der Unbestimmtheit des Fieberproblems nach dieser Richtung hat nun Herz sich auf den unbefangensten und radikalsten Standpunkt stellen zu sollen geglaubt. Er leugnet beinahe die Lebenserscheinungen als Ausdruck des kontinuierlichen Wechsels der Materie, aus welcher der Organismus besteht. Für ihn ist O-Konsum und CO_2-Produktion im Verein mit der Harnstoffbildung kein Mass der Stoffwechselintensität. Denn die Zellen haben auch andere Möglichkeiten, Wärme zu binden und frei zu machen, als die Oxydationen. Bei dem Eintreten eines Nahrungsatoms in die Zelle und bei der Umwandlung des toten in ein lebendiges Molekül wird Wärme gebunden (?); gerade so viel wird produziert, wenn die Zelle einen Teil ihres Leibes verbrennt. In der Norm besteht Gleichgewicht von Bindung und Ausgabe (Wärmegleichgewicht). Wenn aber die Zelle nur ausgiebt, während die ersatzschaffende Funktion darnieder liegt, wird mehr Wärme frei. Dies gilt für die fiebernden Zellen. Eine weitere Wärmequelle im Fieber ist die Aufnahme von Wasser in die Zellen (freiwerdende Quellungswärme). Ein wärmeregulierendes Centrum zieht er ebenso wenig in Betracht, wie die früher mitgeteilte Anschauung betreffs der physiologischen Wärmeregulierung, nach welcher der Blutgehalt der Haut durch den Einfluss nervöser Mechanismen zweckmässig wechselt, um bald mehr, bald weniger Wärme abzuführen.

Auf Grund von Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis schliesst M. Herz, dass die subepitheliale Flüssigkeit in der Haut bei weitem nicht einen dem Wasser und salzigen Lösungen entsprechenden Dampfdruck in einer auf die Körperoberfläche aufgesetzten Glocke bewirkt. Eine andere Bindung ist das Hindernis. Bei Fiebernden fand er, dass auf erhöhten Dampfdruck über der Haut stets Abfall der Temperatur, auf verminderten dagegen Ansteigen folgte. Die Minderung des Dampfdruckes zeigt stärkere Bindung des Wassers in den Geweben an, die Zellen quellen und erhitzen sich. Da die tiefgelegenen Zellen viel quellungsfähiger sind, als die oberflächlichen, in der Haut gelegenen, so wird das Blut der Haut entzogen (Schüttelfrost). Die Kalorimetrie verwirft M. Herz gleichfalls: sie misst die Wärmeabgabe zu schlecht. Besser ist es, man misst die „Heizkraft" der Haut, d. h. ihre Fähigkeit, die Umgebung zu erwärmen. Er setzt also eine mit einem Thermometer versehene Kapsel auf die Haut und schätzt die Geschwindigkeit des Temperaturanstiegs an dem mit Zeitgraden armierten Instrument. Herz findet die kalorimetrische Wärmeabgabe nicht selten gering, wo er gesteigerte Heizkraft annehmen muss.

Th. Pfeiffer, welcher das Volum der Erythrocyten im Fieberblut mit jenem der fieberfreien Zeit bei demselben in sieben Krankheitsfällen verglich, fand fast identische Werte für beide Zustände. An den roten Blutkörperchen ist also, entgegen den einschlägigen Behauptungen von M. Herz eine Quellung des Protoplasmas nicht nachweisbar. Auf eine weitere Kritik der Herzschen Fiebertheorie sei diesmal nicht eingegangen. Nur das Eine sei noch betont: Wasserretention von seiten des fiebernden menschlichen Körpers ist klinisch als typische Erscheinung überhaupt nicht erweislich. Wenn in einzelnen Fällen Wasserretention platzgreift, sind stets grobe anderweitige Störungen (z. B. Herzschwäche etc.) vorhanden.

V.

HAND- UND LEHRBÜCHER, GRUNDRISSE, KOMPENDIEN, ATLANTEN ETC.

1. Der menschlichen Pathologie.

Von

Albert Thierfelder in Rostock.

Litteratur.

1. Birch-Hirschfeld, V., Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 2 Bd. 4. Aufl. Leipzig. Vogel 1894.
2. Derselbe, Grundriss der allgem. Pathologie. Leipzig. Vogel. 1892.
3. Klebs, Edw., Handbuch: Die allgem. Pathologie oder die Lehre von den Ursachen und dem Wesen der Krankheitsprozesse. 3 Teile. Bisher erschienen: 1. Tl. Allgem. pathol. Ätiologie. Jena, Fischer 1887 und 2. Tl. Allgem. pathol. Morphologie. Ebenda. 1889.
4. Langerhans, R., Kompendium d. pathol. Anatomie. Berlin. Karger. 1891.
5. Neelsen, F., Prof., Dr. M. Perls Lehrbuch d. allgem. Pathologie. 3. Aufl. Stuttgart. Enke. 1894.
6. Orth, Js., Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie. Berlin. Hirschwald. 1883—1894. Bisher erschienen: I. Blut und Lymphe, blutbereitende und Cirkulationsorgane, 1883. II. Respirationsorg. u. Schilddrüse, 1885. III. Verdauungsorgane, 1887. IV. Nebenniere und Harnorgane, 1889. V. u. VI. Geschlechtsorgane, 1891 u. 1893. VII. Gehörorgan. VIII. Histopathologie der Hautkrankheiten bearbeitet von P. G. Unna. 1894.
7. Derselbe, Patholog.-anatom. Diagnostik nebst Anleitung zur Ausführung von Obduktionen sowie von patholog.-histolog. Untersuchungen. 5. Aufl. Berlin. Hirschwald. 1894.
8. von Recklinghausen, F., Handbuch der allgem. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart. Enke. 1883.

9. Rindfleisch, Ed., Lehrbuch der pathol. Gewebelehre mit Einschluss d. patholog. Anatomie. 6. Aufl. Leipzig. Engelmann. 1886.
10. Schmaus, H., Grundriss der path. Anatomie. 2. Aufl. Wiesbaden. Bergmann. 1895.
11. Thoma, Rich., Lehrbuch der patholog. Anatomie. 2 Tle. Bisher erschienen: Allgem. pathol. Anatomie mit Berücksichtigung der allgem. Pathologie. Stuttgart. Enke. 1894.
12. Weichselbaum, A., Grundriss der pathol. Histologie mit besonderer Berücksichtigung der Untersuchungsmethodik. Leipzig u. Wien. Deuticke. 1892.
13. Ziegler, E., Lehrbuch der allgem. Pathologie und der patholog. Anatomie. 2 Bde. 8. Aufl. Jena. Fischer. 1895.

14. Karg, C. und Schmorl, G., Atlas der pathologischen Gewebelehre in mikrophotographischer Darstellung. 27 Tafeln in Kupferätzung. Mit einem Vorwort von Birch-Hirschfeld. Leipzig. Vogel. 1893. Bisher erschienen: Lfrg. I—IV.
15. Grawitz, P. Atlas d. pathol. Gewebelehre. Lfrg. I—V. Berlin. Schölz 1893.
16. Rumpel, Th., Aus den Hamburger Staatskrankenhäusern. Pathologisch-anatomische Tafeln nach frischen Präparaten. Mit erläuterndem anatomisch-klinischem Text. Unter Mitwirkung von Kast, Alf. Wandsbeck-Hamburg, Kunstanstalt (von G. W. Seitz). 1892. Bisher erschienen 12 Lieferungen.
17. Rieder, H., Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. 12 Taf. mit 48 Abbildungen in Farbendruck. Leipzig. Vogel. 1893.

18. Chiari, H., Pathologisch-anatomische Sektionstechnik. Mit 28 Holzschnitten. Berlin. Fischer-Kornfeld. 1894.
19. Neelsen, F., Grundriss der patholog.-anatomisch. Technik. Stuttgart. Enke. 1892.
20. Nauwerck, C., Sektionstechnik. Mit 51 Abbildungen. 2. Aufl. Jena. Fischer. 1894.
21. Virchow, R., Die Sektionstechnik im Leichenhause des Charité-Krankenhauses mit besonderer Rücksicht auf gerichtsärztliche Praxis. 4. Aufl. Berlin. Hirschwald. 1893.

Der nachfolgenden Besprechung seien einige Bemerkungen vorausgeschickt. Dass das obige Verzeichnis nicht nur die in den letzten Jahren erschienenen Werke umfasst, sondern etwas weiter, etwa ein Jahrzehnt, zurückgreift, bedarf wohl weder einer Entschuldigung noch einer eingehenden Begründung. Es ist der erste Band der Ergebnisse, und es sollte in ihm eine Basis geschaffen werden, auf welchen sich das in den folgenden Jahren neu Hinzukommende leicht aufbauen lässt; es soll womöglich vermieden werden, dass weit zurückgreifende Ergänzungen und Nachträge sich notwendig machen; zudem sind die aufgeführten Werke sämtlich im Gebrauch und verdienen schon um deswillen Berücksichtigung.

Giebt das Verzeichnis somit ein Mehr, als vielleicht erwartet wurde, so weist es auf der anderen Seite doch noch grosse Lücken auf, und namentlich fehlt die ausländische Litteratur der Lehrbücher u. s. w. noch gänzlich. Auch das hat, wenigstens zum Teil, seinen Grund darin, dass es sich um den Anfang eines Werkes handelt und möge damit entschuldigt werden.

Unter den in den Ergebnissen abgehandelten Werken und Einzelarbeiten nehmen die Lehrbücher insofern eine besondere Stelle ein, als ihr Zweck es verlangt, dass sie das thatsächlich Feststehende, das von allen Sachverständigen oder doch deren grösstem Teile als gültig Anerkannte in übersichtlicher Weise und dabei in thunlichst knapper Form wieder geben. Hiermit soll selbstverständlich weder die wissenschaftlich begründete Hypothese noch die Erörterung von Fragen, die im Mittelpunkt des Interesses stehen, ihrer endgültigen Beantwortung aber noch harren, aus unseren Lehrbüchern gänzlich verbannt werden. Der akademische Lehrer kann und soll es nicht umgehen, die Lücken und Mängel seiner Wissenschaft klar zu legen; er soll die Grenze zu bestimmen suchen, wo das positive Wissen aufhört und darf auch kein Bedenken tragen, wichtige Streitfragen mit seinen Schülern zu besprechen. Ist doch das heranwachsende Geschlecht berufen, da die Arbeit aufzunehmen und fortzuführen, wo sie unserer Hand entfällt. Die eingehende Behandlung solcher Fragen jedoch gehört meiner Meinung nach vorwiegend in die Handbücher, welche wie das Klebssche, leider noch unvollendete Werk (3) auf breiterer Basis aufgebaut sind und ausser den speziellen Schülern des Autors namentlich dem Fachmann und dem durchgebildeten, erfahrenen Arzt Anregung und Belehrung bieten. In dem Lehrbuch, das den Studenten als täglicher Auskunftgeber durch seine Studienjahre begleiten soll, werden Streitfragen immer nur in beschränktem Masse Platz finden können. Ist der oben an die Spitze gestellte Satz richtig, so wird jedes Lehrbuch an sich schon die wichtigsten „Ergebnisse“ der fachwissenschaftlichen Forschung bis zur Zeit seines Erscheinens enthalten, und die Abweichungen, welche die einzelnen nach Inhalt und Anordnung des Stoffes aufweisen, entsprechen sodann des Herausgebers individueller Auffassung von der Wichtigkeit des betreffenden Forschungsresultats und von dessen Stellung im Gesamtgebiet der pathologischen Wissenschaft.

Wenn auch im folgenden eine anerkennende oder abweisende Bemerkung ihren Platz finden muss, so liegt es doch nicht in meiner Absicht, Kritik zu üben; dazu wäre es einmal erforderlich, auf Einzelheiten einzugehen, wie sie in dem speziellen Teile der Ergebnisse thatsächlich zur Besprechung stehen werden, in einen zusammenfassenden Bericht jedoch nicht gehören — und dann setzt die Abgabe einer Kritik voraus, dass der Beurteilende die betreffenden Bücher wirklich — wenn auch nur einmal — durchgelesen hat. Das habe ich nicht gethan und es wird, wie ich wohl annehmen darf, auch niemand diese Forderung an mich stellen. Es ist aber auch nicht meine Aufgabe, hier Kritik zu üben noch auch die im Verzeichnis aufgeführten Werke einzeln zu besprechen. Ich werde mich im folgenden zunächst darauf beschränken, diejenigen Kapitel der

allgemeinen Pathologie hervorzuheben, deren Inhalt als Ergebnis gemeinsamer Arbeit während des letzten Jahrzehnts gelten darf, oder welcher, als Arbeit eines Einzelnen, die Anerkennung der Fachgenossen gefunden hat.

Endlich soll in einem besonderen Abschnitt der Abbildungen sowie der Bildwerke gedacht werden.

Begreiflicherweise ist der Ätiologie, welche, durch die Ausbildung und Ausdehnung der bakteriologischen Forschung wesentlich bereichert, einen so bedeutsamen Aufschwung genommen hat, ein relativ breiter Raum in allen Lehrbüchern zugestanden worden. Es ist hoch erfreulich zu konstatieren, wie die Darstellung der auf Infektion zurückzuführenden Krankheitsprozesse an Klarheit und Einheit gewonnen hat, — wie das Zusammenfassen ätiologisch zusammengehöriger Krankheitsbilder dem Verständnis des Lernenden entgegen kommt und ihm die Arbeit beim Aneignen des gewaltigen, fast täglich anwachsenden Stoffes erleichtert. In allen Lehrbüchern finden die Resultate der bakteriologischen Forschung an geeigneter Stelle ihren Platz und, soweit die Anwendung bestimmter Färbungsmethoden oder kulturelle Eigentümlichkeiten pathogener Organismen ihr Erkennen und Unterscheiden von anderen ermöglichen, gehören auch solche Angaben in die betreffenden Kapitel, und selbst ein instruktiver Wink über Technicismen ist sehr erwünscht und fördert das Verständnis. Nun finden sich aber in einzelnen Lehrbüchern spezielle Anleitungen zu den bakteriologischen Untersuchungs- und Züchtigungsmethoden. Von den älteren Autoren giebt Klebs (3) eine solche, und auch Thoma (11) widmet der „Methode der Untersuchung pathogener Spaltpilze" ein besonderes Kapitel. Es lässt sich wohl darüber streiten, ob derartige technische Instruktionen, so vorzüglich und wertvoll ihr Inhalt ist, in einem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie sachlich begründet eine Stelle finden sollen; oder ob sie nicht besser in einem Anhang (Birch-Hirschfeld) bezw. in einer noch loser verbundenen Beigabe (Ziegler) unterzubringen wären. Zudem existieren, abgesehen von den zahlreichen grossen und kleinen Lehrbüchern der Bakteriologie, auch Werke geringeren Umfangs, welche die hier in Rede stehenden Bedürfnisse des jungen Mediziners in ausgezeichneter Weise berücksichtigen; so geschieht dies in Weichselbaums Grundriss (12), der noch an anderer Stelle Erwähnung finden wird. Die Gründe, weshalb der Herausgeber eines Lehrbuchs der pathologischen Anatomie in diesem der Untersuchungstechnik einen so grossen Raum gönnt, sind mir wohl verständlich und einer scheint mir sehr berechtigt: es ist der Wunsch, dem jungen Mediziner, dessen Studium die Anschaffung einer Anzahl kostspieliger Werke mit sich bringt, möglichst viel in einem Buche darzubieten, ihm eine

weitere Ausgabe zu ersparen. Und so mag diese Kombination, von der ich gerne zugebe, dass sie manche Bequemlichkeiten hat, bestehen bleiben. — obgleich sie mir ihrem Wesen nach nicht statthaft erscheinen will.

Das Studium der Infektionskrankheiten, — besser gestützt als bisher durch den relativ leichten und doch sicheren Nachweis pathogener Organismen und ihrer Verbreitungswege im menschlichen und tierischen Körper. — hat auch zu einer präciseren Fragestellung nach Krankheitsdisposition und erblicher Übertragung (accidentelle Vererbung) geführt. Wir dürfen um so mehr hoffen, klare Antworten zu erhalten, als bereits das Tierexperiment mit Erfolg herangezogen worden ist und wertvolle, wenn auch umstrittene Resultate geliefert hat. Es sei auf die Lehrbücher von Klebs (3), Birch-Hirschfeld (1), Ziegler (13) und Thoma (11) hingewiesen, sowie auf das Kapitel „Hauptgruppen disponierender Krankheitsursachen" in Birch-Hirschfelds Grundriss (2).

Hieran mögen sich Bemerkungen schliessen, welche sich auf die Kapitel Heilungsvorgänge bei den Infektionskrankheiten, Phagocytose, Chemotropismus, Immunität beziehen.

Diese für den Forscher ebenso wie für den Praktiker hochinteressanten Tagesfragen finden in allen Lehrbüchern und Grundrissen eine mehr oder weniger eingehende Besprechung. Ausgenommen sind, so weit ich sehe, nur diejenigen Bücher, deren Inhalt und Zweck eine Berücksichtigung dieser Fragen von vornherein ausschloss — v. Recklingshausens Handbuch, Orths Diagnostik — oder deren Erscheinen in eine Zeit fällt, in der sich das lebhafte allgemeine Interesse diesen Fragen noch nicht zuwenden konnte, weil die neuen Wege noch nicht eröffnet waren, die uns jetzt ihrer Beantwortung und Klärung näher zu führen versprechen. So behandelt Klebs (3), der schon „früher, als noch alles den Anschauungen von dem Wesen der Infektionskrankheiten abgeneigt war, dieselben vertrat", und dessen „Anteil an dem Ausbau der neuen Lehre" gewiss kein Pathologe unterschätzen wird, — die Immunitätsfrage und die Abschwächungsfähigkeit der Bakterien etc. nicht in einem gesonderten Kapitel, welches hier angezogen werden könnte. In den anderen vorliegenden Werken seien besonders hervorgehoben bei Ziegler (13) die Abschnitte: „Schutzkräfte des Organismus gegen Infektion, bakterizide Eigenschaften des Blutes, Heilkräfte des Organismus, Immunität u. ff.". Klarheit und Übersichtlichkeit in der Anordnung des Stoffes ermöglichen hier auch demjenigen eine gründliche und doch leichte Orientierung, der sich als Anfänger zum erstenmale mit diesen Dingen zu beschäftigen hat. Dasselbe gilt von dem betreffenden Abschnitt bei Birch-Hirschfeld (1) und von dem Kapitel: „Pflanzliche Organismen als Krankheitserreger" in dem Grundriss desselben Autors (2), einem Buche, nach dem ich gern greife, und dem ich weiteste

Verbreitung unter den Studierenden und Ärzten wünsche, obwohl ihm, — in meinen Augen keineswegs ein Fehler, — der Schmuck und das Hilfsmittel bildlicher Darstellungen abgeht. Eine präcise und daneben sehr gefällige Behandlung des in Rede stehenden Stoffes zeichnet auch die einschlägigen Kapitel „Infektion und Parasiten" bei Thoma (11), sowie „Disposition-Immunität" bei Neelsen (5) aus. Endlich liefert die kürzeste, dabei aber eine der Aufgabe seines Grundrisses wohl entsprechende Darstellung der Immunität und der mit ihr zusammenhängenden Theorieen Schmaus (10).

Bei dem Kapitel „Cirkulationsstörungen" sei an erster Stelle das Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung von von Recklinghausen (8) genannt; einer besonderen Hervorhebung bedarf es nicht; denn seit länger als einem Jahrzehnt wirkt es belehrend und anregend in fachmännischen und ärztlichen Kreisen. Seine klare, dabei jede einschlägige Beobachtung und jedes Detail berücksichtigende Behandlung des Stoffes in klassisch abgerundeter Form, sowie die bis zur Zeit seines Erscheinens vollständigen Litteraturangaben sichern von Recklinghausens Handbuch dauernd den Platz eines Quellenwerkes ersten Ranges.

Ferner sei auf die originelle Behandlung hingewiesen, welche die Cirkulationsstörungen durch Thoma (11) erfahren haben. Waren auch die Resultate seiner wissenschaftlichen Arbeit „in die Mechanik des pathologischen Geschehens einzudringen" in Fachkreisen seit langem bekannt und geschätzt, so wird es doch jeden freuen, ihnen nunmehr hier, in übersichtlicher Zusammenstellung und den Lernenden zugänglicher gemacht, zu begegnen. Ich zweifle nicht, dass die von Thoma aufgestellten histomechanischen Prinzipien und die aus ihnen abzuleitenden weittragenden Sätze bald auch in andere Lehrbücher übergehen und, soweit dies nicht bereits geschehen ist, die ihnen gebührende Berücksichtigung finden werden. — Im übrigen bieten die Bearbeitungen, welche die allgemeinen und lokalen Cirkulationsstörungen in den gebräuchlichen Lehrbüchern gefunden haben, nur wenige Abweichungen von einander dar.

Bezüglich der Organisation des Thrombus scheint hinsichtlich der Rolle, welche die zelligen Elemente der Gefässwand spielen, völlige Übereinstimmung zu bestehen; diese Frage darf zu den vorläufig erledigten gezählt werden. Dagegen ist die Frage nach der Bedeutung der Blutplättchen für das Zustandekommen der Blutgerinnung noch gänzlich unentschieden. Neuerdings scheint die Auffassung Löwits, nach der es sich bei der Bildung der Blutplättchen um eine Globulinausfällung handelt, mehr Anhänger zu finden.

Soviel auch die Arbeiten der letzten Decennien unser Wissen von den Einzelvorgängen bei der Entzündung erweitert und vertieft haben: alle Versuche, eine präcise Definition dessen zu geben, was man unter Entzündung zu verstehen habe, sind als erfolglos zu bezeichnen; eine Definition, welche wenigstens den pathologischen Anatomen befriedigte, giebt es nicht. Die Klebssche Definition bezeichnet ihr Autor selbst „nur als eine klinische oder symptomatische“ und fügt dann hinzu, dass der Begriff der „gesteigerten Reaktion“ eigentlich keine Erklärung, sondern nur eine Umschreibung des Vorganges“ sei. Der jüngste Erklärungsversuch rührt von Ziegler her; nach ihm ist die Entzündung „eine mit pathologischen Exsudationen aus den Blutgefässen verbundene örtliche Gewebsdegeneration“. Ich kann den Einwänden, welche Thoma (S. 618 u. f.) gegen diese Definition vorbringt, nur beipflichten. Die örtliche Gewebsdegeneration ist überhaupt etwas Inkonstantes bei der Entzündung; sie ist aber inkonstant auch insofern, als sie in dem einen Falle als Ursache, in einem andern als Folgezustand der Entzündung aufzufassen sein kann. Ein weiteres Eingehen auf diese Frage scheint mir hier nicht am Platze; es gehört in den speziellen Teil der Ergebnisse.

Wenn man, wie ich es behufs Zusammenstellung dieses Berichtes jüngst gethan habe, alles Vortreffliche an sich vorüberziehen lässt, was Forschereifer und Gelehrtenfleiss in den hier vorliegenden Büchern über Entzündung gearbeitet und zusammengefügt haben, in dem Streben, das Wesen des Prozesses zu ergründen, und man dieses Streben als ein vergebliches, wenn auch kein fruchtloses — bezeichnen muss, so ist man allerdings geneigt, den Vorschlag derer anzunehmen, welche die Einzelvorgänge, die in ihrer Gesamtheit den Entzündungsprozess bilden, unter die Kreislaufstörungen bezw. unter die Regenerations- und Degenerationsvorgänge gestellt zu sehen wünschen, man ist geneigt, den Entzündungsbegriff als einen einheitlichen fallen zu lassen. Dem stehen nun aber doch neben anderen äusseren Schwierigkeiten, die am Ende zu überwinden sein würden, auch sachlich begründete Bedenken gegenüber; von Recklinghausen schliesst seine einleitenden Bemerkungen zu dem Kapitel „Entzündung“ mit den Worten: „ . . . so tragen doch, einmal eingetreten, die weiteren Erscheinungen der Entzündung ein so typisches Gepräge, die Art und Weise, wie diese Phänomene, obwohl wechselnd in Dauer und Stärke, mit einander vergesellschaftet sind, giebt dem Vorgang der Entzündung einen so besonderen Charakter, dass er sich auch in Zukunft wohl das alte Bürgerrecht in der pathologischen Lehre bewahren wird.“ Diese Worte haben meiner Ansicht nach auch heute noch, trotz der besseren Einsicht, welche wir in die entzündlichen Vorgänge gewonnen haben, ihre volle Geltung.

Die unablässigen Bemühungen, das Wesen dieses Prozesses zu erkennen und das Beständige in seinen wechselnden Erscheinungsformen fest zu halten, bildeten die Veranlassung zu einer Fülle scharfsinniger experimenteller Untersuchungen und Gegenuntersuchungen, und haben zu einem lebhaften Meinungsaustausch der Beobachter unter einander geführt. Dieser Umstand gestaltet die sichtende Bearbeitung des überreichen litterarischen Materials, behufs übersichtlicher Darstellung in einem Lehrbuche, zu einer der schwierigsten, aber zugleich auch lohnendsten Aufgaben. Die oben angeführten Werke legen beredtes Zeugnis dafür ab, dass diese Aufgabe in vorzüglicher Weise gelöst ist.

Rückblicke auf die Entwickelung der Entzündungslehre und Kritiken der einzelnen Theorieen finden sich, mehr oder weniger eingehend, in sämtlichen umfangreicheren Hand- und Lehrbüchern. Auf die von Thoma (11) gegebene, kurze aber gut orientierende Darstellung ist schon oben Bezug genommen worden. Ich glaube es nicht unterlassen zu sollen, das Kapitel „Entzündung“ in Birch-Hirschfelds (2) Grundriss, bezw. den Abschnitt „Genese der einzelnen Teile des Entzündungsprozesses“ hier hervorzuheben, in welchem Verf. auch eine mich sehr ansprechende, gedrängte Darstellung der chemotaktischen Erscheinungen in ihrer Beziehung zur Entzündung giebt.

Zu dem Kapitel „Rückgängige Metamorphose, — örtlicher Tod, Degeneration“ mögen nur zwei kurze Bemerkungen hier Platz finden.

Angesichts der grossen Mengen von Beobachtungen und Thatsachen, welche die wissenschaftliche Arbeit vieler jährlich ans Licht bringt, verdient das Bemühen, solche Einzelresultate unter gemeinsame Gesichtspunkte zusammenzufassen und Verwandtes zu Verwandtem zu ordnen — besonderen Dank. Das gilt nach meinem Dafürhalten von Weigerts Hypothese, nach welcher, analog der Fibringerinnung, unter besonderen Bedingungen das Protoplasma absterbender Zellen, bei gleichzeitig eintretendem Kernschwund, gerinnen soll. Diese Hypothese von der Koagulationsnekrose finde ich acceptiert und eingehend besprochen in den Werken von Klebs (3), Birch-Hirschfeld (1), Ziegler (13) und Neelsen (5); den Aufgaben ihrer „Grundrisse“ entsprechend, kurz erwähnt von Weichselbaum (12) und Schmaus (10), während sie Thoma (11) mit Gründen, denen ich nicht beizupflichten vermag, zurückweist. Langerhans (4) erwähnt sie nicht.

Durch seine Untersuchungen über das Hyalin hat von Recklinghausen einen neuen Anstoss gegeben zur Prüfung der physikalisch-chemischen und morphologischen Eigenschaften der Degenerationsprodukte des Zellprotoplasmas. Eine Reihe dieser Arbeiten wird in dem speziellen Teile

dieses Werkes ihren Platz finden. Die hyaline Entartung selbst ist als eine besondere Degenerationsform von sämtlichen Autoren anerkannt und wird als solche besprochen.

Unsere Kenntnisse von den progressiven Gewebsmetamorphosen ruhen noch alle auf den grundlegenden Arbeiten R. Virchow's; sie haben aber in den letzten zwanzig Jahren eine bedeutsame Bereicherung erfahren durch die genauere Erforschung der Zell- und Kernteilungsvorgänge. Die Tragweite der auf diesem Gebiete bereits gewonnenen Resultate ist eine sehr grosse, in ihren Grenzen vorläufig nicht zu bestimmende. So wenig geklärt die Ursachen der Zellneubildung — der normalen, wie der pathologischen — sind: die Frage nach den Vorgängen bei diesem Prozess ist zum Teil beantwortet, zum Teil ihrer Beantwortung um vieles näher gerückt. Im konkreten Falle gestattet der Nachweis charakteristischer Kern- und Zellteilungsfiguren schon jetzt sicher verwertbare Schlussfolgerungen. Alle Autoren tragen dieser Thatsache Rechnung durch teilweise sehr eingehende Besprechung und durch Beigabe instruktiver Abbildungen.

Einem solchen Forschungsergebnis gegenüber mutet mich die jüngst von Grawitz aufgestellte Schlummerzellentheorie wie ein Aufgeben sicheren Besitztums an und ich bezweifle gleich Anderen die Richtigkeit in der Deutung seiner Beobachtungsobjekte. Die Schlummerzellen finde ich erwähnt bei Schmaus (10), nicht aber, wie ein Recensent seines Grundrisses behauptet: „hier zum erstenmale bedingungslos angenommen". Thoma (11) und Ziegler (13) weisen die Grawitzsche Lehre zurück.

Dass die Resultate, welche die Entwickelungsgeschichte in den letzten Jahren zu verzeichnen gehabt hat, von den Pathologen gewürdigt worden sind, und dass sie in ausgiebiger Weise zur Erklärung pathologischer Bildungen herangezogen werden, bedarf wohl kaum einer besonderen Erwähnung. Sehr gute, instruktive Abbildungen haben neben solchen älteren Autoren aus den bekannten Arbeiten von His, Hertwig, von Recklinghausen, Ahlfeld u. a. wohl verdiente Aufnahme in den Lehrbüchern gefunden und zwar sowohl in dem Kapitel „Missbildungen", als auch bei der Besprechung der Missbildungen einzelner Organe. Speziell sei hingewiesen auf die Bearbeitung dieses Abschnittes in Thoma's (11) Lehrbuch. Die kurzen Bemerkungen über die experimentelle Erzeugungen von Doppelmissbildungen u. s. w., sein Eingehen auf die Bedeutung der placentaren Anastomosen und deren Beziehungen zu den Cirkulationsstörungen beim Fötus und Erwachsenen haben mich besonders angesprochen. Hier und nicht unter dem Abschnitt „Ätiologie" sei noch der Erblichkeit und Vererbung gedacht. Neben den vielumstrittenen, aber von der Mehrzahl der Forscher als bedeutsam anerkannten Theorieen Darwins, die seit Decennien unsere Anschauung mächtig beeinflussen, wendet sich in

neuerer Zeit denjenigen Forschungsresultaten ein lebhaftes Interesse zu, welche sich auf den Kopulationsvorgang selbst, auf den Furchungskern und die Geschlechtskerne beziehen. Eine sehr eingehende, diese Fragen erwägende Besprechung giebt Ziegler (13); gleichzeitig sei auf die betr. Kapitel in Birch-Hirschfeld's Lehrbuch (1) und Grundriss (2) verwiesen.

Was mir als ein Ergebnis bei dem Durchblättern der Kapitel „Neubildungen" in den oben genannten Werken aufgefallen ist, besteht in der Thatsache, dass zwar die von R. Virchow eingeführten oder von ihm aus früheren Autoren übernommenen Namen der Geschwülste beibehalten worden, dass aber die Virchowschen Bezeichnungen der einzelnen Geschwulstgruppen nur mit gewissen Einschränkungen gebraucht werden, oder dass sogar unter einer Virchowschen Bezeichnung ganz andere Tumoren zusammengefasst sind, als der Autor bei der Wahl der Bezeichnung unter ihr zusammengefasst sehen wollte. — So führt z. B. Birch-Hirschfeld (1 u. 2) als organoide Geschwülste, welche dem epithelialen Typus angehören, die folgenden auf: Clavus, Schwiele, Cornu cutaneum, Epithelioma papillare, Adenom und die verschiedenen Carcinome; während Thoma (11) Virchows histioide Geschwülste — mit alleinigem Ausschluss des Sarkoms, das er zu den cellulären autonomen Neubildungen stellt — als organoid bezeichnet; er will dem Anteil Rechnung tragen, welchen das gefässhaltige Bindegewebe am Aufbau auch dieser Geschwülste regelmässig nimmt. Organoid sind also nach Thoma: Fibrom, Lipom, Myxom, Chondrom, Osteom, Gliom, Angiom, Myom, Neurom, Papillom, Adenom und Kystom. Also nur Papillom und Adenom bezeichnet sowohl Birch-Hirschfeld als Thoma als organoide Geschwülste und beide Autoren stimmen auch darin überein, dass die Teratome ihrer Mehrzahl nach zu den Missbildungen zu rechnen, oder doch am passendsten mit diesen zu besprechen seien. — aber bezüglich der systematischen Stellung aller andern Proliferationsgeschwülste weichen beide von einander ab.

Um derer willen, die lernen sollen, und für die eine Einteilung des Stoffes nicht nur zum Verständnis, sondern auch zum Festhalten des Gelernten fast unentbehrlich erscheint, ist es zu bedauern, dass in zwe vielbenutzten Lehrbüchern, wie es die der genannten Autoren sind, ein und dieselbe Bezeichnung so differente Dinge umfasst. Das muss den Anfänger verwirren oder ihn zu der Annahme drängen, dass eine systematische Einteilung der Geschwülste etwas Gleichgültiges, ja Überflüssiges sei. Nach meinem Dafürhalten wäre es richtiger gewesen, wenn Birch Hirschfeld, der als Grundlage für die Einteilung der Geschwülste die aus der Histogenese abgeleitete „Beziehung auf den entsprechenden physiologischen Gewebstypus" betrachtet wissen will, — die Bezeichnungen histioid und organoid ganz fallen gelassen und nur die typischen

und atypischen Geschwülste der Bindesubstanzen, des Epithels und der durch Kombination mehrerer Geschwulstformen entstehenden nebeneinander gestellt hätte. Ebenso hätte Thoma den Ausdruck „organoid", der nun einmal von Virchow im Gegensatz zu histioid und teratoid eingeführt und Jahrzehnte lang angewendet worden ist, nicht dem „cellulär" gegenüber stellen sollen, sondern hätte für seine organoiden Geschwülste besser einen ganz anderen Namen gewählt.

So erwähnt zwar Ziegler (13) die Virchowsche Nomenklatur, teilt aber die Geschwülste ebenso wie Rindfleisch (9) nur in zwei grosse Gruppen: die Bindesubstanzgeschwülste und die epithelialen. Klebs (3) bedient sich „der von His erdachten Bezeichnungen" und spricht von Parablastomen, Archiblastomen und Teratoblastomen.

Auch Weichselbaum (12) unterscheidet nur Bindesubstanzgeschwülste und epitheliale; er nähert sich aber insofern der Birch-Hirschfeldschen Einteilung, als er in der ersten Gruppe solche mit vollkommener Gewebsreifung denen mit unvollkommener gegenüberstellt; die letzteren sind die Sarkome. Schmaus (10) unterscheidet homologe und heterologe Geschwülste, und diese decken sich inhaltlich mit Thoma's organoiden und cellulären Tumoren.

Neelsen (5) erklärt ausdrücklich: „man kann mit Virchow von histioiden und organoiden Neubildungen sprechen" und behält auch diese Einteilung bei; nur scheidet er die Infektionsgeschwülste aus und bespricht dann in einem Anhang die lymphatischen Geschwülste (Lymphom, malignes Lymphom, Leukämie, Lymphosarkom) und das Melanom.

Ohne jegliche Einschränkung beibehalten finde ich die Virchowsche Einteilung nur bei Langerhans (4). Er rechnet auch die leukämischen Tumoren, die typhösen, skrofulösen und hyperplastischen Lymphome und die Tuberkel zu den histioiden Geschwülsten und sein Kompendium ist das einzige unter den oben verzeichneten Büchern, in welchem man das Wort „Adenom" vergeblich sucht. Das Kapitel „Carcinom" ist von Langerhans selbst bearbeitet; — er lässt die „zwiebelschalenartig zu Epidermiskugeln angeordneten Zellen des Cholesteatoms, gerade so wie die gleichen Perlen des Kankroids, heteroplastisch aus Bindegewebe entstehen — und beim Carcinoma gelatinosum ist „die Gallertmasse als eine Art Schleimgewebe aufzufassen, das zur Wand der Alveolen, zum Stroma gehört." Das Buch enthält viel Unrichtiges. Doch ich will hier auf Einzelheiten nicht weiter eingehen.

Die in thunlichster Kürze gegebene Übersicht über die Einteilung der Geschwülste lehrt die mannigfachen Abweichungen der Autoren untereinander. Die Mehrzahl sucht den seit Virchow's bahnbrechenden Untersuchungen gewonnenen Forschungsresultaten Rechnung zu tragen. Die

Auffassung, dass das Bindegewebe als die gemeinsame Matrix der die Proliferationsgeschwülste konstituierenden zelligen Elemente anzusehen sei, erscheint nicht mehr haltbar gegenüber der Erkenntnis, dass jede Zelle, wenn sie einen gewissen Grad ihrer Ausbildung erreicht hat, nur Zellen ihrer Art produzieren könne, und dass alle Abkömmlinge einer Zelle den Typus derselben festhalten, sowohl in ihrem Chemismus als in ihren wesentlichen morphologischen Eigentümlichkeiten und zwar in dem Masse mehr, als sie ihrer definitiven Ausbildung nahe kommen. Ein Gewebe also, es proliferiere zum Zwecke des Wiederersatzes oder autonom (Virchow), liefert nur Zellen, die ihm nach seiner Zugehörigkeit zu einem bestimmten Keimblatte zukommen; es bewahrt seine Spezifizität in allen seinen Descendenten. Nachdem dies als ein gesetzmässiges Geschehen erkannt worden war, musste es auch bei der Einteilung der Geschwülste berücksichtigt werden — und das Bestreben, dies zu thun, ist als ein Ergebnis zu bezeichnen, auch wenn es bisher noch nicht zu einer allseitig angenommenen Klassifizierung der Geschwülste geführt hat.

Ein näheres Eingehen auf die Bearbeitung einzelner Abschnitte in den der speziellen pathologischen Anatomie gewidmeten Lehrbüchern erscheint mir bei der hier gestellten Aufgabe um so weniger nötig, als die Forschungsresultate in den besonderen Abschnitten dieses Werkes Berücksichtigung finden.

Ich bedauere, dass das gross angelegte Lehrbuch von Orth (6) noch nicht vollendet ist, trotz der Mitarbeiter, die er herangezogen hat, — ich freue mich aber, dass er den Schatz an Abbildungen, den es birgt, einem grösseren Kreise dadurch zugänglich gemacht hat, dass er sie in seine Diagnostik (7) aufgenommen hat. Schon ein flüchtiger Blick in sein Kompendium der Diagnostik vom Jahre 1876 und in den stattlichen Band, den dessen vorliegende 5. Auflage bildet, lässt die bedeutenden Verbesserungen, die Ausarbeitung und Vertiefung erkennen, die das Werk erfahren hat und diese rechtfertigen die Anerkennung, deren es sich bei den Studierenden erfreut.

In noch höherem Masse, den weiter gesteckten Zielen ihrer Lehrbücher entsprechend, gilt das eben Gesagte von den Werken Birch-Hirschfeld's (1) und Ziegler's (13). Sie gereichen in ihrer gegenwärtigen Form unserer Fachlitteratur zu hoher Zierde und kommen durch sorgfältige Litteraturangaben auch dem Bedürfnis des Fachmanns in trefflicher Weise entgegen.

Ich bin kein Freund von Kompendien und Grundrissen: sie werden häufig von jüngeren Gelehrten geschrieben mehr zur eigenen Empfehlung und Belehrung, als zur Ausfüllung einer fühlbaren Lücke in unserem Lehrmittelschatz, und dann werden sie meist — wenn auch gegen den

Wunsch ihrer Autoren — nicht neben, sondern anstatt eines ausführlichen Lehrbuchs vom Studierenden benutzt und bilden wohl gelegentlich die einzige Quelle seines Wissens.[1]) Beides findet selbstverständlich auf Birch-Hirschfelds (2) Grundriss keine Anwendung; ich brauche dem oben über dieses Buch Gesagten wohl nichts hinzuzufügen. Aber auch von Schmaus (10) Grundriss soll es nicht gelten. Das Buch empfiehlt zwar seinen Autor; aber ich werde es auch gern den Studenten empfehlen, denn es wird, richtig benutzt, nur Gutes wirken.

Es sei an dieser Stelle noch der Abbildungen gedacht, die schwarz und farbig, in z. T. verschwenderischer Fülle die meisten der oben angeführten Lehrbücher zieren und deren Wert als Unterrichtsmittel um ein Beträchtliches erhöhen. Alle gebräuchlichen Arten der Vervielfältigung, wie Holzschnitte, Zinkographie, Lithographie, Photographie, Photographiedruck u. s. w. finden Verwendung, und es ist in allen sehr Anerkennenswertes, stellenweise das überhaupt Erreichbare geleistet.

Ich würde es bedauern, wenn die Zinkographie, wegen des geringeren Kostenaufwandes, den ihre Herstellung erfordert, den Holzschnitt aus unseren Lehrbüchern mehr und mehr verdrängen sollte. Wo beide in demselben Lehrbuch angewendet werden, wie bei Neelsen (5), Thoma (11), Weichselbaum (12) u. A. ist der Unterschied z. T. sehr auffallend. Bei grösster Klarheit und Schärfe ist der gute Holzschnitt immer weich; auch die beste Zinkographie hat etwas Hartes und dabei Verschwommenes. Trotzdem eignet sie sich für die Darstellung gröberer Objekte oder einfacher Schemata; bei der Wiedergabe feiner Strukturbilder sollte sie keine Verwendung finden. Auf den farbigen Druck und die Photographie komme ich weiter unten zu sprechen.

Ihrem Inhalt nach können die Abbildungen reine Schemata sein; wie z. B. die Bollingerschen in Schmaus (10) Grundriss, welche den Wirtswechsel der Tänien mit sehr einfachen Mitteln in instruktivster Weise zur Anschauung bringen; sie können halbschematische sein, wie solche von Ziegler (13) in Fig. 10—12, von Thoma (11) in Fig. 225 benutzt sind, um das Charakteristische des langsam oder beschleunigt fliessenden Blutstromes zu veranschaulichen; — oder sie versuchen das Histologische, bezw. das mit blossem Auge wahrnehmbare Bild eines Präparates möglichst naturgetreu zu reproduzieren. Die Abbildungen der letzten Art überwiegen und meist wohl nicht zum Nachteil des Lernenden. Stellenweise jedoch könnte das Schema und die halbschematische Zeichnung

[1]) Von einer Besprechung der Grundrisse von Fütterer und von Gerdes wurde deswegen abgesehen, weil sie selbst diesen bescheidenen Anforderungen kaum genügen.

noch mehr Verwendung finden. Es kommt dem Lehrer häufig nicht sowohl darauf an, die Erscheinungsform eines bestimmten Prozesses in einem konkreten Fall zu demonstrieren, als vielmehr den Prozess als solchen, wie er jedesmal nach tausendfältiger Erfahrung verschiedenster Beobachter in seinem Ablauf und seiner Ausbreitung sich darstellt. Die gute schematische Wandtafelzeichnung einer kroupös entzündeten Lungenalveole giebt dem Schüler ein besseres, weil viel leichter verständlicheres Bild des fibrinös-zelligen Exsudats als die naturgetreueste Abbildung oder die vollendete Photographie eines natürlichen Präparats. Man vergleiche doch einmal die Bilder, welche die Lehrbücher von der kroupösen Pneumonie bringen mit Fig. 2, Taf. VIII im Karg-Schmorlschen Atlas (14): das treueste ist das letztgenannte, aber es leistet dem Lernenden nicht mehr als die übrigen. Freilich kann eine schematische oder halbschematische Figur auch eine unrichtige Vorstellung von einem Naturobjekt erwecken; das gilt nach meiner Meinung von der Langerhansschen (4) Abbildung des Penicillium glaucum, Fig. 1. S. 179. Hier hätte mit der Aufwendung geringerer Mittel und mit weniger Strichen Besseres gegeben werden können.

Diejenigen Abbildungen, bei denen neben schwarzem Druck nur eine oder höchstens zwei Farben benutzt sind — bei Weichselbaum (12) die Figg. 111, 146 und 185; bei Ziegler (13) die Figg. 76, 90, 193; bei Birch-Hirschfeld (1) II. Bd. die Figg. 55 und 108 — ziehe ich im allgemeinen den ganz farbig gedruckten vor, namentlich wenn zur Herstellung der letzteren im wesentlichen nur eine Farbe benutzt wurde. So könnten im 2. Teile des Klebsschen (3) Handbuches die Figg. 56 und 63 anstatt braun bezw. rot, ebenso gut schwarz gedruckt sein. Dasselbe gilt von einigen seiner lithographischen Tafeln, z. B. Taf. 49. Hier bietet die Farbe, so weit ich sehe, gar keinen Vorteil. Wie anschaulich und die Tinktionsfärbung des Präparates treu wiedergebend einzelne bunte Abbildungen sein können, lehren die Figg. 23 und 340 im 1. Band von Zieglers Lehrbuch (13).

Der Photographie und den verschiedenen auf ihre Mitwirkung angewiesenen Methoden der Reproduktion wird meist nachgerühmt, dass sie die Objekte ganz getreu, d. h. unabhängig und befreit von der subjektiven Auffassung und dem manuellen Geschick des Darstellers, wieder gäben. Ich glaube nicht, dass dies zutreffend ist und glaube, dass, wenn es zutrifft, hierin keineswegs ein so bedeutender Gewinn erblickt werden darf. Subjektiv bleibt die Wahl des Objekts und subjektiv die Wahl der Ebene für die Einstellung. Das zweite Moment fällt dann etwas weniger ins Gewicht, wenn es sich um sehr dünne Mikrotomschnitte oder etwa um einzelne pflanzliche und tierische Zellen handelt; aber bedeutungslos ist

es nicht. Die Wahl des Objekts dagegen wird stets die subjektive Auffassung des Sachverständigen zum Ausdruck bringen; weil eine Abbildung um so instruktiver ist, je weniger verschiedene Deutungen sie zulässt, so wird er immer diejenige Stelle im Präparat auswählen, die seine Auffassung von dem Prozess oder der Veränderung am klarsten zu beweisen scheint, die er für eindeutig hält. Ich weiss eine ganz naturgetreue Abbildung sehr wohl zu schätzen. Wenn es sich darum handelt, etwas Neues, bis dahin noch von keinem Anderen Beobachtetes zur Anschauung zu bringen, wie seiner Zeit die Geiselfäden an gewissen Bakterien, die Malaria-Plasmodien in den Blutkörperchen, oder wenn es gilt, ganz genaue Grössenverhältnisse zu bestimmen: da kann die Photographie ein untrügliches und bequemes Beweismittel für die gemachte Beobachtung werden und die photographische Vervielfältigung eines solchen Objekts sehr erwünscht sein. Derartige Beobachtungen und Abbildungen gehören aber zunächst in unsere fachwissenschaftlichen Zeitschriften und Archive; für die Lehrbücher sind später, wenn die Beobachtung anerkannt ist, möglichst einfache und korrekte Zeichnungen vollständig ausreichend. Denn die Abbildungen in einem Lehrbuche sollen die Auffassung des Autors vor allem zum Ausdruck bringen; sie sollen seinen Worten nicht etwa zum Beweis dienen, sondern sollen deren Verständnis erleichtern. Die Abbildungen sind um des Textes willen beigegeben, nicht umgekehrt. Und deshalb genügt, nach meiner Meinung, ein gutes Schema oder die schematisierte Wiedergabe eines instruktiven Präparats; eine solche ist frei von dem zufälligen Beiwerk, das jedem natürlichen Objekt und jeder treuen photographischen Wiedergabe anhängt und das die Aufmerksamkeit des Lernenden eher ablenkt, als es seinem Verständnis förderlich ist.

Wie verhält sich dies nun bei einem Atlas? Im Atlas ist freilich die Abbildung die Hauptsache, und der meist kurze Text, so notwendig er auch zum Verständnis ist, bildet die Beigabe. Insofern es sich aber um die Darstellung von mikroskopischen Strukturbildern auf photographischem Wege handelt, und der Herausgeber eines solchen Atlas' die Absicht hat, an erster Stelle ein Lehrmittel zu schaffen, gilt das oben Gesagte auch von seinem Werke. Die absolute Naturtreue braucht bei sorgfältiger Auswahl der Objekte nichts Störendes zu haben, sie ist aber nicht erforderlich und erhöht die Brauchbarkeit des Werkes nicht in dem Masse, als es Mühe und Kosten verursachte, sie zu erreichen.

Die Naturwahrheit der Abbildungen in dem Atlas der pathologischen Gewebelehre von Karg und Schmorl (14) ist thatsächlich eine überraschende, und wer die dargestellten Objekte kennt, wird in gleicher Weise der technischen Vollendung der mikroskopischen Präparate, wie ihrer sehr sorgfältigen Auswahl seine volle Anerkennung nicht versagen. Freilich in

das Lob eines Recensenten, „dass die Tafeln geeignet seien, die besten Präparate zu ersetzen“, kann ich trotz alledem nicht einstimmen; wenigstens könnte ich dem Atlas dann keine Verbreitung unter unsern Studierenden wünschen. In dem Präparat, im Naturobjekt selbst müssen sie sich zurecht finden lernen, und jede Abbildung, sei sie schlecht oder vollkommen, hat nur den Zweck, diese Orientierung zu vermitteln oder zu erleichtern. Trotz der treuen photographischen Wiedergabe der Objekte in dem vorliegenden Werke, scheinen die Bilder mir teilweise doch recht schwer verständlich, besonders für den weniger Geübten. Jedenfalls ist z. B. das auf Taf. VI in Fig. 1 dargestellte Präparat: Hyaline Thromben in den Glomerulusschlingen bei Eklampsia parturientium im Original bedeutend klarer und bei Fig. 4 derselben Tafel „Blasser Niereninfarkt“ wünscht man unwillkürlich, auch einmal die stärkere Vergrösserung anwenden zu können. Und endlich vermisse ich hier bei solcher Naturwahrheit mehr als in einer halbschematischen Zeichnung: die Farbe. Auch die schönste Photographie eines farbigen Objektes ist immer nur ein Schatten; Gedächtnis und Einbildungskraft des Beschauers müssen ihr Farbe und Inhalt geben; das gilt von der Photographie einer Person ebenso, wie von der eines mikroskopischen Präparats, das wir in solcher Deutlichkeit nur farbig zu sehen gewohnt sind. Man wird hoffentlich in diesen Bemerkungen weder eine ungerechte, thörichte Forderung finden, noch die kleinliche Bemängelung eines technisch vollendeten und vorzüglich ausgestatteten Werkes: ich habe mich nur über den Wert der Naturtreue von histologischen Abbildungen, die dem Lehrzwecke dienen sollen, ausgesprochen.

In dem Atlas der pathologischen Gewerbelehre von Grawitz (15) haben die Abbildungen die Bedeutung eines Beweismaterials für die oben berührten Anschauungen des Autors über die Beteiligung der Bindegewebsgrundsubstanz an der entzündlichen Zellneubildung; sie sollen die Rückbildung dieser Substanz „von dem chromatinfreien, fibrillären Zustand in den färbbaren Kernzustand“ demonstrieren. Bei dieser Absicht des Verf. ist die Wahl der photographischen Vervielfältigung ganz am Platze. Die Wahl des Titels scheint mir nicht gerechtfertigt; der Atlas umfasst nur einen sehr kleinen Teil der pathologischen Geweblehre; er ist eine Monographie über die Schlummerzellen mit vielen Abbildungen.

Ein bedeutendes, gross angelegtes und prachtvoll ausgestattetes Lieferungswerk liegt uns in den von Kast und Rumpel (16) herausgegebenen pathologisch-anatomischen Tafeln aus den Hamburger Staatskrankenhäusern vor. Ich wüsste ausser Cruveilhiers klassischem Atlas keinen zu nennen, der dem Kast-Rumpelschen an die Seite zu stellen wäre. Die bisher erschienenen 12 Lieferungen sind mustergültig in Wahl und Wiedergabe der Präparate. Sie werden jedem akademischen

Lehrer als Aushilfsmittel bei etwa eingetretenem Mangel eines frischen Präparates oder auch neben einem solchen zur Unterstützung seiner Demonstration hoch willkommen sein. Aber — leider! wohl auch nur dem akademischen Lehrer. Denn trotz des ungemein billigen Preises sind doch nur recht wenige Ärzte und noch weniger Studenten in der Lage, neben einem Lehrbuche, dessen sie an erster Stelle bedürfen, ein derartiges Werk sich anzuschaffen. Dozenten, Institute und allenfalls Bibliotheken bilden wenigstens in Deutschland ausschliesslich den Kreis seiner Abnehmer; das gilt in gleicher Weise wohl für den Karg-Schmorlschen Atlas. Erwähnt sei endlich noch Rieders (17) Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Er ist gleich ausgezeichnet durch die sorgfältige Auswahl der Präparate, wie durch ihre vortreffliche farbige Wiedergabe und die gesamte, sehr geschmackvolle Ausstattung.

Lediglich Anleitung zur Ausführung pathologisch-anatomischer, bezw. gerichtlicher Sektionen und zur Abfassung der Obduktionsprotokolle geben die technischen Lehrbücher von Virchow (21), Chiari (18) und Nauwerck (20). Eine willkommene Beigabe bilden Musterprotokolle und bei Letztgenanntem verdient die eingehende Berücksichtigung dankend erwähnt zu werden, die er den gerichtsärztlichen Vorschriften, Regulativen und Instruktionen zu teil werden lässt, welche in den verschiedenen deutschen Staaten Geltung haben. Neelsen (19) widmet neben der Sektionstechnik den pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden (Grundriss 2. Teil) eingehende Besprechung und nähert sich in dieser Beziehung der Orthschen Diagnostik (7), welche an die Anleitung zur Vornahme von Obduktionen, diejenige zur weiteren Untersuchung der gewonnenen Präparate anschliesst. — Die genannten Werke, mit Ausnahme des von Neelsen, enthalten gute Abbildungen, von denen hier nur diejenigen hervorgehoben sein sollen, welche die verschiedenen Handstellungen des Sezierenden oder die Schnittführung und Schnittrichtung bei der Untersuchung und Eröffnung einzelner Organe in sehr instruktiver Weise anschaulich machen. Besonders reich an solchen Abbildungen sind die Bücher von Chiari (18) und Nauwerck (20).

II.

Lehrbücher der Tierpathologie.

Von

R. Ostertag, Berlin.

Pathologische Anatomie der Haustiere.

Die tierärztliche Litteratur ist arm an Lehrbüchern der pathologischen Anatomie. Zum ersten Male finden wir die pathologische Anatomie der Haustiere berücksichtigt in dem „Handbuch der pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere" von Otto[1]), sowie in dem gleichnamigen Lehrbuche[2]) desselben Autors. Ferner hat Schwab einen Anlauf genommen, in seinen „Materialien zur pathologischen Anatomie der Haustiere"[3]) Grundsteine zu einer pathologischen Anatomie der Haustiere zusammenzutragen. Die erste systematische Bearbeitung erfuhr unsere Disziplin aber erst durch Gurlt.

Das „Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haussäugetiere" von Gurlt[4]) hat sich s. Zt. ausgezeichnet durch die sorgfältige Sammlung der in der Litteratur zerstreut liegenden pathologisch-anatomischen Notizen, ferner durch die zusammenfassende Behandlung der bei den Haustieren vorkommenden Zooparasiten und insbesondere durch die im zweiten Teile enthaltene Bearbeitung der tierischen Missbildungen. Dieser Teil des Gurltschen Werkes ist auch heute noch von Wert. Eine zweite Auflage erfuhr das vorzügliche Werk nicht, weil die erste „im Verhältnis zu gross" gemacht worden ist. Um sein Buch auf der Höhe zu erhalten, gab Gurlt im Jahre 1849 „Nachträge zum ersten Teil der pathologischen Anatomie der Haussäugetiere" heraus.

---

1) Breslau 1814.
2) Berlin 1830.
3) München 1815.
4) Berlin 1831.

Ein ähnliches Schicksal erlebten die beiden später erschienenen veterinär-pathologischen Werke, die „Pathologische Anatomie der Haussäugetiere" von Fuchs[1]) und das „Lehrbuch der pathologischen Zootomie" von Bruckmüller[2]).

Auch diese Bücher, von welchen namentlich das zuletzt genannte durch die Fülle eigener, vom Verfasser an dem reichen Material des Tierarznei-Instituts zu Wien gemachten Erfahrungen ausgezeichnet ist, wurden nur einmal aufgelegt und waren dementsprechend bald veraltet.

In den 70er und 80er Jahren fehlten zeitgemässe tierärztliche Werke über pathologische Anatomie völlig. Dieser Mangel ist umso verwunderlicher, als für den Tierarzt die pathologische Anatomie in unmittelbar praktischer Hinsicht eine viel bedeutendere Rolle spielt, als für den Arzt. Jeder Tierarzt, nicht nur der beamtete, sondern auch der praktische Tierarzt, kommt tagtäglich in die Lage, Sektionen vorzunehmen, um Seuchen festzustellen oder über Währschaftsansprüche bei frisch gekauften Haustieren zu entscheiden. Kitt bezeichnet die Sachlage richtig, wenn er in der Vorrede zu seiner Diagnostik (s. u.) sagt: Der Tierarzt, welcher so viel und notwendig anatomisch die Krankheiten der Haustiere zu bestimmen hat, war gezwungen, sich einerseits die pathologisch-anatomischen Kapitel aufzusuchen, andererseits sich an die Werke der Menschenheilkunde zu halten, welche die gemeinsame Basis abgeben, aber nur sparsam und ausnahmsweise Notizen über Tierpathologisches enthalten; der Student war vorzugsweise auf Kollegienskripten und auf das, was ihm von Demonstrationen her im Gedächtnis blieb, angewiesen.

Der Mangel eines Lehrbuchs der pathologischen Anatomie der Haustiere wurde dadurch in etwas ausgeglichen, dass die tierärztlichen Werke über Pathologie und Therapie in die Darstellung der einzelnen Kapitel genauere Sektionsbefunde einfügten. Besonders erwähnt sei in dieser Hinsicht das „Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere" von Friedberger und Fröhner[3]). Auch in dem neuerdings erschienenen „Handbuch der Fleischbeschau" von Ostertag[4]) ist die pathologische Anatomie der schlachtbaren Haustiere auf Grund der Erfahrungen in den Schlachthäusern vom diagnostischen Standpunkte aus gewürdigt worden. Für die Fleischbeschau ist die pathologische Anatomie die wissenschaftliche Grundlage. Denn die Fleischbeschau ist nach Bollingers zutreffender Bezeichnung nichts anderes als angewandte pathologische Anatomie.

---

[1]) Leipzig 1859.
[2]) Wien 1869.
[3]) 3. Aufl. Stuttgart 1892.
[4]) 2. Aufl. Stuttgart 1895.

Diese beiläufige Behandlung der pathologischen Anatomie in anderen Büchern genügt aber dem Bedürfnisse nur als Notbehelf. Aus diesem Grunde wurde es mit Freuden begrüsst, als Johne in dem „Lehrbuch der pathologischen Anatomie" von Birch-Hirschfeld[1]), die allgemeine pathologische Anatomie der Haustiere vergleichend bearbeitete. Es wurde auf diese Weise ein Werk geschaffen, welches zur vergleichenden Forschung anregt und dem Studierenden der Medizin wie demjenigen der Veterinärmedizin in gleicher Weise als Lehrbuch dienen kann. Leider hat sich aber die Mitarbeit Johnes auf die allgemeine pathologische Anatomie beschränkt. Der spezielle Teil des Lehrbuchs von Birch-Hirschfeld ist — aus Rücksicht auf den Umfang — ohne tierpathologische Beiträge erschienen.

Das erste selbständige Werk über pathologische Anatomie der Haustiere seit der Edition des Bruckmüllerschen Lehrbuchs — nach 25jähriger Litteraturpause — verdanken wir Kitt. Das „Lehrbuch der pathologisch-anatomischen Diagnostik für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin"[1]) von Kitt ist „eine zusammenfassende Übersicht der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere für die Lernzwecke des Studierenden und eine Anleitung für den praktischen Tierarzt zur Bestimmung krankhafter Organbefunde bei Sektionen." Die wichtigsten Abschnitte der allgemeinen veterinär-pathologischen Anatomie hatte Kitt bereits in seiner „Bakterienkunde und pathologischen Mikroskopie"[2]) in ähnlicher Weise bearbeitet.

Von dem Kittschen Lehrbuche der pathologisch-anatomischen Diagnostik ist der 1. Teil erschienen. Derselbe umfasst folgende Kapitel:

Sektionstechnik bei den verschiedenen Haustieren,
Pathologisch-anatomische Beschreibung,
Missbildungen,
Anomalien der Haut,
„ des Hufes und der Klauen,
„ der Milchdrüse,
„ „ Muskeln,
„ „ Schleimbeutel, Sehnenscheiden und Sehnen,
„ „ Knochen und Gelenke,
„ „ Zähne,
„ „ Maulschleimhaut, Zunge und Rachenhöhle,
„ „ Speicheldrüsen,

---

1) 4. Aufl. Leipzig 1889.
2) 1. Bd. Stuttgart 1894.
3) Wien 1893.

Anomalien der Luftsäcke des Pferdes,
" des Schlundes,
" der Vormägen,
" des Magens,
" der Leber und Gallenwege,
" " Bauchspeicheldrüse.

Kitt hat die einzelnen Kapitel des ersten Bandes auf Grund seiner reichen Erfahrung und unter elektiver Verwertung der Litteratur übersichtlich und für das gesteckte Ziel erschöpfend behandelt. In Bezug auf Systematik weist das Buch Lücken auf. Es sollte aber nach der ausgesprochenen Absicht des Verfassers weniger systematisch, als hinsichtlich der praktischen Bedürfnisse des Tierarztes vollkommen sein. Zahlreiche gut ausgeführte Abbildungen pathologisch-anatomischer Veränderungen bei Haustieren erhöhen den Wert des schönen Buches.

Autorenregister.

(Die fettgedruckten Ziffern beziehen sich auf die Litteraturverzeichnisse.)

A.

B.

C.

L.

S.

T.

U.

V.

W.

Sach-Register.

A.

F.

I.

K.

N.

S.

T.

U.

W.

X.

Z.

II. Äussere Krankheitsursachen.

A. Allgemeine Mykopathologie.

B. Spezielle Mykopathologie.

C. Tierische Parasiten.

















